

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190558 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.03

(51) Int. Cl. C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.11

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

(31) 10-2018-0111001

(72) Изобретатель:

(32) 2018.09.17

Ли Кванг Ок, Ю Чжаген, Ли Джун
Хи, Ли Миджунг, Ли Кангво, Мин
Джиын (KR)

(33) KR

(86) PCT/KR2019/011887

(87) WO 2020/060112 2020.03.26

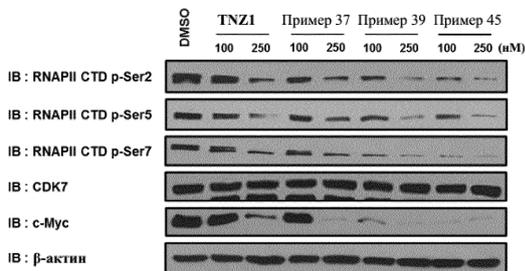
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

ЯНГЧЖИН ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к новым производным тиазола и их фармацевтически приемлемым солям, а также к способу их получения. Производное тиазола или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с настоящим изобретением обладают селективной ингибиторной активностью против циклинзависимой киназы (CDK) и, таким образом, могут быть удобно использованы в качестве профилактического или терапевтического средства для различных заболеваний, связанных с CDK.



A1

202190558

202190558

A1

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛА И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

Описание

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента Кореи с серийным № 10-2018-0111001, поданной 17 сентября 2018 года, описание которой тем самым включено в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным тиазола и их фармацевтически приемлемым солям, способам предупреждения, облегчения или лечения злокачественной опухоли, предусматривающим введение соединений в соответствии с настоящим изобретением, к способам получения соединений в соответствии с настоящим

изобретением, а также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Злокачественная опухоль представляет собой патологическое проявление неконтролируемого деления клеток. В частности, предполагают, что ключевыми терапевтическими мишенями являются циклин-зависимые киназы (CDK), которые способствуют переходу в клеточном цикле. CDK представляют собой семейство серин/треониновых протеинкиназ, играющих важную роль в пролиферации клеток. Например, пролиферация индуцируется комплексами CDK4 или CDK6, действующими на фазу G1, во многих процессах, вызывающих злокачественную опухоль. Кроме того, S-фаза и контроль G2/M, опосредованный CDK2 и CDK1, также играют ключевую роль в развитии злокачественной опухоли. CDK1, 2, 4 и 6 связаны с клеточным циклом, тогда как CDK8-13 участвует в транскрипции генов.

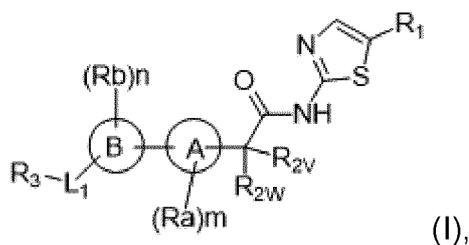
У млекопитающих CDK7 является единственным компонентом CDK-активирующей киназы (CAK) и общего фактора транскрипции TFIIH, а также играет важную роль как в клеточном цикле, так и в транскрипции. CDK7 фосфорилирует С-концевой домен (CTD) РНК-полимеразы (RNAP) II, чтобы тем самым регулировать экспрессию онкогенных факторов транскрипции, которые вызывают рост и выживание раковых клеток.

Хотя раковые клетки обладают признаками повышенной генетической гетерогенности по сравнению с нормальными клетками, некоторые раковые клетки могут подавлять рост раковых клеток или индуцировать апоптоз при целенаправленном лечении основных онкогенных драйверных мутаций. Однако в случае «зависимых от транскрипции раковых клеток» без специфических драйверных мутаций они могут быть ингибированы транскрипционными регуляторными киназами, такими как CDK7 (Yubao Wang et al., Cell 163, 174–186, September 24, 2015). Таким образом, существует потребность в соединениях, которые лечат заболевания и

нарушения, связанные с селективными транскрипционными CDK, в частности, CDK7.

Краткое описание настоящего изобретения

В соответствии с аспектом настоящего изобретения в настоящем описании представлено соединение, представленное следующей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



где

кольцо А представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

R_1 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галогеналкил, циано, $-SR_c$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-C(O)N(R_c)(R_d)$, $-N(R_c)(R_d)$, $-(C(R_g)_2)_q-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-(C(R_g)_2)_q-OR_c$;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

каждый q независимо представляет собой целое число от 1 до 3;

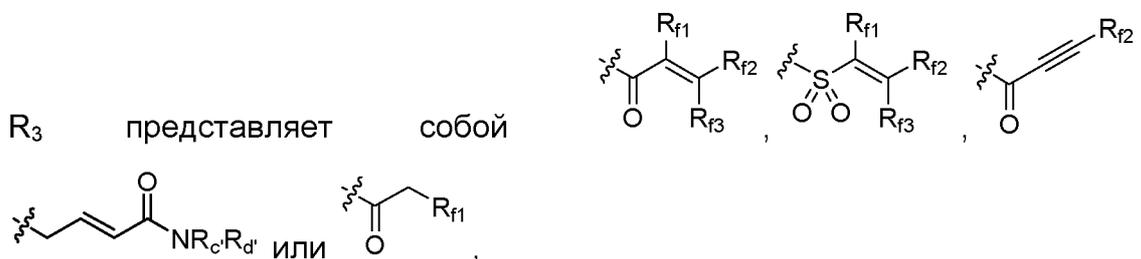
R_g представляет собой H или алкил;

R_{2V} и R_{2W} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксильную группу, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкокси, алкоксиалкил или аминогруппу; или

R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил;

L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$, $-CH_2N(R_e)-$, $-CH_2CH_2N(R_e)-$ или алкилен при условии, если L_1 представляет собой $-CH_2N(R_e)-$ или $-CH_2CH_2N(R_e)-$, тогда кольцо В присоединено к углеродному концу заместителя, и R_3 присоединен к азотному концу заместителя;

где R_e представляет собой H или алкил; или R_e ковалентно связан с положением на кольце В, тем самым образуя гетероарильную или гетероциклоалкильную кольцевую структуру, которая является незамещенной или замещенной;



где R_{f1} представляет собой H, галоген, алкил или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, арил, алкокси, алкоксиалкил, $-N(R_{c'}) (R_{d'})$ или $-(C(R_{g'})_2)_q - N(R_{c'}) (R_{d'})$;

каждый $R_{g'}$ независимо представляет собой H или алкил;

$R_{c'}$ и $R_{d'}$ каждый независимо представляет собой H, алкил, гетероциклоалкил, алкокси или алкоксиалкил; или

$R_{c'}$ и $R_{d'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют

замещенный или незамещенный гетероциклоалкил,

каждый R_a независимо представляет собой H, галоген, гидроксил, нитро или циано; или представляет собой алкил, алкокси, алкоксиалкил, amino, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, который является незамещенным или замещенным;

каждый R_b независимо представляет собой H, галоген, гидроксил, нитро или циано или представляет собой алкил, алкокси, алкоксиалкил, amino, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, циклоалкил или $-NR_hR_j$, который является незамещенным или замещенным;

R_h и R_j каждый независимо представляет собой H, алкил, $-N(R_{h'})_q(R_{j'})$, $-(C(R_{g'})_2)_q-N(R_{h'})_q(R_{j'})$ или гетероциклоалкил,

$R_{h'}$ и $R_{j'}$ каждый независимо представляет собой H или алкил; или

$R_{h'}$ и $R_{j'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероциклоалкил; и

m и n представляют собой целые числа, каждое независимо выбрано из 1 до 4.

Раскрытые в настоящем изобретении соединения включают в себя соединения, обладающие высокой селективной ингибиторной активностью против циклин-зависимой киназы (CDK), в частности, CDK7.

Соединения и фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем изобретении, применимы для предупреждения или лечения CDK-связанного заболевания, в частности, CDK7-связанного заболевания, например, путем введения соединения или композиции субъекту.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 показаны результаты подтверждения фосфорилирования С-концевого домена РНК-полимеразы (RNAP) II и ингибирования экспрессии онкогенного белка с-Мус посредством вестерн-блоттинга при обработке клеток TNBC (MDA-MB-468) контрольным веществом (THZ1) и соединением примера 37, примера 39 и примера 45 для каждой концентрации.

Подробное описание настоящего изобретения

В дальнейшем настоящее изобретение будет описано более подробно.

Определения

Если не отмечено иное, все технические термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, что обычно понятное специалисту настоящей области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Кроме того, подразумевается, что числовые значения, изложенные в настоящем изобретении, включают в себя значение «приблизительно», если не указано точно.

Определения фрагментов и заместителей, используемых в настоящем изобретении, представлены ниже. Если не отмечено иное, каждый фрагмент характеризуется следующим определением и используется в том смысле, который традиционно является понятным специалисту настоящей области техники.

В соответствии с условным обозначением, используемым в области техники,

«» в формулах в настоящем описании использовали для обозначения такого фрагмента, или заместитель «R» присоединен к структуре основной цепи.

«Алкил» представляет собой углеводород, содержащий первичные,

вторичные, третичные и/или четвертичные атомы углерода, и охватывает насыщенные алифатические группы, которые могут быть неразветвленными, разветвленными или циклическими или их комбинациями. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т. е., C₁-C₂₀ алкил), от 1 до 10 атомов углерода (т. е., C₁-C₁₀ алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т. е., C₁-C₆ алкил). Если не отмечено иное, в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления алкил относится к C₁-C₆ алкилу. Примеры подходящих алкильных групп включают в себя метил (Me, -CH₃), этил (Et, -CH₂CH₃), 1-пропил (н-Pr, н-трет-Бу, трет-бутил, -C(CH₃)₃), 1-пентил (н-пентил, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4-метил 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)), пропил, -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (изо-Pr, изопропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (н-Бу, н-бутил, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (изо-Бу, изобутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (втор-Бу, втор-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил 2-метил-3-пентил(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3,3-диметил-2-бутил(-CH(CH₃)C(CH₃)₃) и октил (-CH₂)₇CH₃), но без ограничения.

Более того, предусмотрено, что термин «алкил», как используется в описании, примерах и формуле изобретения, включает в себя и незамещенные, и замещенные алкильные группы, последние из них относятся к алкильным фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода на одном или нескольких атомах углерода углеводородной основной цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. п.

Подразумевается, что термин «C_{x-y}» или «C_x-C_y», при использовании вместе с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил,

алкенил, алкинил или алкокси, включает в себя группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. C_0 алкил означает атом водорода, где группа находится в конечном положении, связь, если внутренняя. (C_1 - C_6)алкильная группа, например, содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

«Ацил» относится к $-C(=O)$ -алкилу, $-C(=O)$ -карбоциклу (который является замещенным или незамещенным) и $-C(=O)$ -гетероциклу (который является замещенным или незамещенным), где алкильный, карбоциклический или гетероциклический фрагмент определен в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры «ацила» включают в себя $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)CH(CH_3)_2$, $-C(=O)C(CH_3)_3$, $-C(=O)$ -фенил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклопропил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклобутил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклопентил (который является замещенным или незамещенным), $-C(=O)$ -циклогексил (который является замещенным или незамещенным) и $-C(=O)$ -пиридил (который является замещенным или незамещенным).

Термин «ациламино» является известным из области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил $C(O)NH$ -.

Термин «ацилокси» является известным из области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил $C(O)O$ -, предпочтительно алкил $C(O)O$ -.

«Алкокси» относится к группе, характеризующейся формулой $-O$ -алкил, где алкильная группа, как определено выше, присоединена к исходному соединению через атом кислорода. Алкильный фрагмент алкоксигруппы может содержать, например, от 1 до 20 атомов углерода (т. е., C_1 - C_{20} алкокси), от 1 до 12 атомов углерода (т. е., C_1 - C_{12} алкокси), от 1 до 10 атомов углерода (т. е., C_1 - C_{10} алкокси) или от 1 до 6 атомов углерода (т. е., C_1 - C_6 алкокси). Примеры подходящей алкоксигруппы включают в себя

метокси (-O-CH₃ или -OMe), этокси (-OCH₂CH₃ или -OEt) и трет-бутокс (-OC(CH₃)₃ или -O-tBu), без ограничения.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой -алкил-О-алкил.

Используемый в настоящем изобретении термин «алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Используемый в настоящем изобретении термин «алкилтио» относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

«Алкенил» представляет собой углеводород, содержащий первичные, вторичные, третичные и/или четвертичные атомы углерода, и охватывает неразветвленные, разветвленные и циклические группы или их комбинации, и содержащий по меньшей мере одну ненасыщенную область, т. е., двойную связь углерод-углерод sp². Например, алкенильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода (т. е., C₂-C₂₀ алкенил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е., C₂-C₁₂ алкенил), от 2 до 10 атомов углерода (т. е., C₂-C₁₀ алкенил) или от 2 до 6 атомов углерода (т. е., C₂-C₆ алкенил). Примеры подходящей алкенильной группы включают в себя винил (-CH=CH₂), аллил (-CH₂CH=CH₂), циклопентенил (-C₅H₇) и 5-гексенил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂), но без ограничения.

«Алкинил» представляет собой углеводород, содержащий первичные, вторичные, третичные и/или четвертичные атомы углерода, и охватывает неразветвленные, разветвленные и циклические группы или их комбинации, и содержащий по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод sp. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 20 атомов углерода (т. е., C₂-C₂₀ алкинил), от 2 до 12 атомов углерода (т. е., C₂-C₁₂ алкинил), от 2 до 10 атомов углерода (т. е., C₂-C₁₀ алкинил) или от 2 до 6 атомов углерода (т. е., C₂-C₆ алкинил). Примеры подходящей

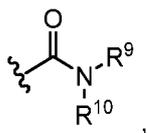
алкинильной группы включают в себя ацетиленовый фрагмент ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) и пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), но без ограничения.

«Алкилен» относится к насыщенному углеводородной группе, которая может быть разветвленной, неразветвленной или циклической (или может содержать комбинацию разветвленных, неразветвленных или циклических фрагментов), и содержит две валентности, полученные удалением двух атомов водорода от того же атома углерода или двух различных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры типичной алкиленовой группы включают в себя 1,2-этилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), но без ограничения.

«Алкенилен» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть разветвленной, неразветвленной или циклической (или может содержать комбинацию разветвленных, неразветвленных или циклических фрагментов), и содержит две валентности, полученные удалением двух атомов водорода от того же атома углерода или двух различных атомов углерода исходного алкена. Например, алкениленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры типичной алкениленовой группы включают в себя 1,2-этилен ($-\text{CH}=\text{CH}-$), но без ограничения.

«Алкинилен» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть разветвленной, неразветвленной или циклической (или может содержать комбинацию разветвленных, неразветвленных или циклических фрагментов), и содержит две валентности, полученные удалением двух атомов водорода от того же атома углерода или двух различных атомов углерода исходного алкина. Например, алкиниленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры типичного алкиниленового радикала включают в себя ацетилилен ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропаргилен ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) и 4-пентинилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), но без ограничения.

Используемый в настоящем описании термин «амид» относится к группе



где R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, дополняют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» известны из области техники и относятся к незамещенным и замещенным аминам и их солям, например, фрагменту,



который может быть представлен

где R^9 , R^{10} и $\text{R}^{10'}$ каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, дополняют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. В соответствии с определенными вариантами осуществления амина представляет собой $-\text{NH}_2$.

Используемый в настоящем описании термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Используемый в настоящем описании термин «арил» включает в себя замещенные или незамещенные моновалентные или дивалентные ароматические углеводородные группы, которые являются моноциклическими, бициклическими или полициклическими, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно арильное кольцо представляет собой 6-20-членное кольцо, 6-14-членное кольцо, 6-10-членное кольцо или более предпочтительно 6-членное кольцо. Арильная группа может быть полициклической кольцевой

системой, содержащей два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух примыкающих колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклоалкилами. Арильные группы включают в себя бензол, нафталин, фенантрен, антрацен, инден, индан, фенол, анилин и т. п.

Используемый в настоящем описании термин «аралкил» или термин «арилалкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Примеры типичной арилалкильной группы включают в себя бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т. п. (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным), но без ограничения. Арилалкильная группа может содержать от 7 до 20 атомов углерода. Например, его алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода, а его арильный фрагмент может содержать от 6 до 14 атомов углерода.

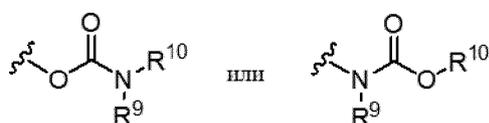
«Арилалкенил» относится к ациклической алкенильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, типично конечным или другим sp^3 атомом углерода, хотя также может быть использован sp^2 атом углерода, заменен арильной группой. Арильный фрагмент арилалкенила может быть, например, любой арильной группой, описанной в настоящем изобретении, и алкенильный фрагмент арилалкенила может содержать, например, любые описанные в настоящем изобретении алкенильные группы. Арилалкенильная группа может содержать от 8 до 20 атомов углерода. Например, ее алкенильный фрагмент может содержать от 2 до 6 атомов углерода, а ее арильный фрагмент может содержать от 6 до 14 атомов углерода.

«Арилалкинил» относится к ациклической алкинильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, типично конечным или другим sp^3 атомом углерода, хотя также может быть

использован sp атом углерода, заменен арильной группой. Арильный фрагмент арилалкинила может быть, например, любой арильной группой, описанной в настоящем изобретении, и алкенильный фрагмент арилалкинила может содержать, например, любые описанные в настоящем изобретении алкинильные группы. Арилалкинильная группа может содержать от 8 до 20 атомов углерода. Например, ее алкинильный фрагмент может содержать от 2 до 6 атомов углерода, и ее арильный фрагмент может содержать от 6 до 14 атомов углерода.

«Арилгетероалкил» относится к гетероалкилу, как определено в настоящем изобретении, где атом водорода (который может быть присоединен или к атому углерода, или гетероатому) заменен арильной группой, как определено в настоящем изобретении. Если полученная группа является химически стабильной, арильная группа может быть присоединена к атому углерода гетероалкильной группы или гетероатому гетероалкильной группы. Например, арилгетероалкильная группа может характеризоваться формулой -алкилен-О-арил, -алкилен-О-алкиленарил, -алкилен-NH-арил, -алкилен-NH-алкиленарил, -алкилен-S-арил, -алкилен-S-алкиленарил или т. п. Кроме того, любой алкиленовый фрагмент в вышеуказанных формулах может быть дополнительно замещен любым из заместителей, определенных или приведенных в качестве примера в настоящем изобретении.

Термин «карбамат» является известным из области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Используемый в настоящем изобретении термин «карбоциклилалкил» или «циклоалкилалкил» или «(циклоалкил)алкил» относится к алкильной

группе, замещенной карбоциклической группой или циклоалкильной группой.

Используемые в настоящем изобретении термины «карбоцикл», «карбоциклил», «кабоциклический» или «циклоалкил» относятся к неароматическому насыщенному или ненасыщенному, моновалентному или дивалентному кольцу, которое может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим, и в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Циклоалкильная группа может содержать от 3 до 7 атомов углерода в виде моноцикла, от 7 до 12 атомов углерода в виде бицикла и до приблизительно 20 атомов углерода в виде полицикла. Моноциклический циклоалкил содержит от 3 до 7 кольцевых атомов, более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклический циклоалкил может содержать от 7 до 12 кольцевых атомов и может быть конденсированной кольцевой системой, спироциклической кольцевой системой или кольцевой системой с мостиковыми связями. В приводимых в качестве примера циклоалкильных группах атомы могут быть расположены в бицикло[4.5], [5.5], [5.6] или [6.6] системе. В соответствии с определенными вариантами осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов или от 3 до 10 атомов или более предпочтительно от 3 до 7 атомов. Примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т. п. Если не отмечено иное, циклоалкил может быть замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем изобретении.

Термин «карбонат» является известным из области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2-$.

Используемый в настоящем изобретении термин «карбокси» относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Используемый в настоящем изобретении термин «сложный эфир» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$, где R_9 представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый в настоящем изобретении термин «эфир» относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирным заместителем гидрокарбильной группы может быть гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть или симметричными, или несимметричными. Примеры эфиров включают в себя без ограничения гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Эфиры включают в себя «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Используемые в настоящем изобретении термины «галоген» и «галоген» означает галоген и включает в себя хлор, фтор, бром и йод.

«Галогеналкил» представляет собой алкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы, как определено выше, заменен атомом галогена. Алкильный фрагмент галогеналкильной группы может содержать от 1 до 20 атомов углерода (т. е., C₁-C₂₀ галогеналкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е., C₁-C₁₂ галогеналкил), от 1 до 10 атомов углерода (т. е., C₁-C₁₀ галогеналкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т. е., C₁-C₆ галогеналкил). Приводимые в качестве примера галогеналкильные группы включают в себя -CF₃, -CHF₂, -CFH₂ и -CH₂CF₃, но без ограничения.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, присоединенный к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученной гетероалкильной группой может быть алкоксигруппа (например, -OCH₃), аминогруппа (например, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ или т. п.) или тиоалкильная группа (например, -SCH₃), соответственно. Если не конечный атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученной гетероалкильной группой может быть алкиловый эфир (например, -CH₂CH₂-O-CH₃ или т. п.), алкиламин (например, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ или т. п.) или тиоалкиловый эфир (например, -CH₂-S-CH₃),

соответственно. Если конечный атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученной гетероалкильной группой может быть гидроксиалкильная группа (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), аминоалкильная группа (например, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) или алкил-SH группа (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$), соответственно. Например, гетероалкильная группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительно, гетероалкильная группа содержит от 2 до 20, от 2 до 10 или от 2 до 6 всего атомов в цепи (т. е., объединенные атомы углерода плюс гетероатомы). $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкильная группа относится к гетероалкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода.

«Гетероарил» относится к замещенным или незамещенным моновалентным или дивалентным ароматическим группам, которые являются моноциклическими, бициклическими или полициклическими, содержащими по меньшей мере один гетероатом в кольце. Неограничивающие примеры подходящего гетероатома, который может содержаться в ароматическом кольце, включают в себя кислород, серу и азот. В полициклических гетероарильных кольцевых системах кольцевая система содержит два или несколько циклических колец, в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают в себя, например, бензофуран, бензотиофен, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, индол, изоиндол, изоксазол, изотиазол, оксазол, тиазол, хинолин, изохинолин, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин, и т. п. (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным).

«Гетероарилалкил» относится к алкильной группе, определенной в настоящем описании, где атом водорода заменен гетероарильной группой, определенной в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры гетероарилалкила включают в себя $-\text{CH}_2$ -пиридинил, $-\text{CH}_2$ -пирролил, $-\text{CH}_2$ -

оксазолил, $-\text{CH}_2$ -индолил, $-\text{CH}_2$ -изоиндолил, $-\text{CH}_2$ -фуранил, $-\text{CH}_2$ -тиенил, $-\text{CH}_2$ -бензофуранил, $-\text{CH}_2$ -бензотиофенил, $-\text{CH}_2$ -кабазолил, $-\text{CH}_2$ -имидазолил, $-\text{CH}_2$ -тиазолил, $-\text{CH}_2$ -изоксазолил, $-\text{CH}_2$ -пиразолил, $-\text{CH}_2$ -изотиазолил, $-\text{CH}_2$ -хинолил, $-\text{CH}_2$ -изохинолил, $-\text{CH}_2$ -придазил, $-\text{CH}_2$ -пиримидил, $-\text{CH}_2$ -пиразил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пиридинил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пирролил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -оксазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -индолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -изоиндолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -фуранил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -тиенил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -бензофуранил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -бензотиофенил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -кабазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -имидазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -тиазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -изоксазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пиразолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -изотиазолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -хинолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -изохинолил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -придазил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пиримидил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -пиразил и т. п.

Термины «гетероциклилалкил» и «гетероциклоалкил», используемые в настоящем описании, относятся к алкильной группе, замещенной гетероциклоалкильной группой.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл», «гетероциклический» и «гетероциклоалкил» относятся к замещенным или незамещенным, моновалентным или дивалентным, насыщенным или частично насыщенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают в себя по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил», «гетероцикл», «гетероциклический» и «гетероциклоалкил» также включают в себя полициклические кольцевые системы, содержащие два или несколько циклических колец, в которых два или несколько атомов углерода являются общими для двух примыкающих колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Бициклические и полициклические гетероциклические кольцевые системы могут быть конденсированными, кольцевыми системами с мостиковыми связями или спирокольцевыми системами. Замещенный гетероцикл,

например, включает в себя гетероциклическое кольцо, замещенное любым из заместителей, раскрытых в настоящем описании, с учетом карбонильной группы. Гетероциклические группы включают в себя, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п. Дополнительные иллюстративные гетероциклы включают в себя дигидропиридил, дигидроиндолил, тетрагидропиридил(пиперидил), тетрагидротиофенил, окисленный серой тетрагидротиофенил, индоленил, пиперидинил, 4-пиперидинил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н,6Н-1,5,2-дитиазинил, пиранил, хрометил, кстантенил, феноксатинил, 2Н-пирролил, 3Н-индолил, 4Н-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4аН-кабазолил, кабазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, хинуклидинил, морфолинил и оксазолидинил (каждый из которых может быть замещенным или незамещенным), но без ограничения.

«Гетероциклилалкенил» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, типично конечным или sp^3 атомом углерода, хотя также может быть использован sp^2 атом углерода, заменен гетероциклическим радикалом (т. е., гетероциклил-алкениленовый фрагмент).

«Гетероциклилалкинил» относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, типично конечным или sp^3 атомом углерода, хотя также может быть использован sp атом углерода, заменен гетероциклическим радикалом (т. е., гетероциклил-алкиниленовый фрагмент).

Используемый в настоящем описании термин «гидрокарбил» относится к группе, которая связана через атом углерода, который не содержит =O или

=S заместитель, и типично содержит по меньшей мере одну связь углерод-водород и в первую очередь основную цепь углерода, но может необязательно включать в себя гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и даже трифторметил, рассматривались как гидрокарбил для настоящей заявки, а заместители, такие как ацетил (который содержит =O заместитель на связывающем атоме углерода) и этокси (который связан через атом кислорода, а не атом углерода), не рассматривались. Гидрокарбильные группы включают в себя без ограничения арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Используемый в настоящем описании термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

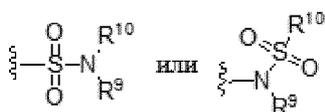
Подразумевается, что термин «низший» при использовании вместе с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает в себя группы, в которых присутствует десять или менее атомов в заместителе, предпочтительно шесть или менее. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В соответствии с определенными вариантами осуществления ацильные, ацилокси, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкоксизаместители, определенные в настоящем изобретении, соответственно представляют собой низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, встречаются ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, например, в перечислениях гидроксиалкила и аралкила (в этом случае, например, атомы в арильной группе не считаются, если считать атомы углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или нескольким кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или несколько атомов являются общими для двух смежных колец,

например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В соответствии с определенными вариантами осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «сульфат» является известным из области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$, или его фармацевтически приемлемая соль.

Термин «сульфонамид» является известным из области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин «сульфоксид» является известным из области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-$.

Термин «сульфонат» является известным из области техники и относится к группе SO_3H , или его фармацевтически приемлемая соль.

Термин «сульфон» является известным из области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-$.

«Силилокси» относится к группе $-\text{O}-\text{SiR}_3$, где каждый R независимо представляет собой алкил, арил (который является замещенным или незамещенным) или гетероарил (который является замещенным или незамещенным). Неограничивающие примеры силилокси включают в себя $-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{tBu}$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{tBu})_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{tBu})_3$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$, $-\text{O}-\text{Si}(\text{Ph})_2\text{CH}_3$ и $-\text{O}-\text{Si}(\text{Ph})_3$.

Термин «необязательно замещенный» относится к конкретному фрагменту (например, необязательно замещенной арильной группе) соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое необязательно содержит один, два или несколько заместителей.

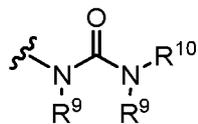
Термин «замещенный» по отношению к алкилу, алкилену, арилу, арилалкилу, гетероциклилу и т. п., например, «замещенный алкил», «замещенный алкилен», «замещенный арил», «замещенный арилалкил», «замещенный гетероциклил» и «замещенный карбоциклил» (например, замещенный циклоалкил) означает, что по меньшей мере один атом водорода алкила, алкилена, арила, арилалкила, гетероциклила или карбоциклила (например, циклоалкила) каждый независимо заменен не водородным заместителем. Заместители могут включать в себя любые описанные в настоящем изобретении заместители, например, галоген, гидроксил, алкил, гидроксилалкил, галогеналкил, цианоалкил, алкоксиалкил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиозфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфогидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам настоящей области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные на углеводородной цепи, сами по себе могут быть замещены при необходимости.

Используемый в настоящем описании термин «тиоалкил» относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Используемый в настоящем описании термин «сложный тиозфир» относится к группе $-C(O)SR^9$ или $-SC(O)R^9$, где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Используемый в настоящем описании термин «тиозфир» является эквивалентным эфиру, где кислород заменен серой.

Термин «мочевина» является известным из области техники и может быть представлен общей формулой



, где R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Выражение «фармацевтически приемлемый» является известным из области техники. В соответствии с определенными вариантами осуществления термин включает в себя композиции, вспомогательные вещества, активаторы, полимеры и другие вещества и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, что соответствует приемлемому соотношению польза/риск.

«Фармацевтически приемлемую соль» или «соль» использовали в настоящем изобретении по отношению к кислотной соли или основно-аддитивной соли, которая подходит для или совместима с лечением пациентов. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя хлористоводородную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидрофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают в себя моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, сукциновая, глутаровая, фумаровая, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как паратолуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы или моно-, или дикислотные соли, и такие соли могут существовать в любой из гидратированной, сольватированной или в основном безводной форме. В общем, кислотные аддитивные соли соединений согласно

настоящему изобретению являются более растворимыми в воде и различных гидрофильных органических растворителях, и обычно проявляют более высокие точки плавления по сравнению с их свободными основными формами. Выбор соответствующей соли будет известен специалисту настоящей области техники. Могут быть использованы другие не фармацевтически приемлемые соли, например, оксалаты, например, при выделении соединений согласно настоящему изобретению для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают в себя алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Таким образом, в некоторых примерах рассматриваемые соли согласно настоящему изобретению включают в себя алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмонийные соли. В соответствии с определенными вариантами осуществления рассматриваемые соли согласно настоящему изобретению включают в себя без ограничения соли L-аргинина, бенетамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В соответствии с определенными вариантами осуществления рассматриваемые соли согласно настоящему изобретению включают в себя без ограничения Na, Ca, K, Mg, Zn или соли других металлов.

Выбор подходящей соли будет известен специалисту настоящей области техники.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли также могут существовать в виде разных сольватов, например, с водой, метанолом,

этанолом, диметилформаидом и т. п. Также могут быть получены смеси таких сольватов. Источник такого сольвата может быть из растворителя кристаллизации, который является неотъемлемым в растворителе получения или кристаллизации, или является выгодным для такого растворителя.

Термин «его сложный эфир» относится к любому сложному эфиру соединения, где любая $-COOH$ функциональная группа молекулы модифицирована, чтобы быть $-COOR$ функциональной группой, или любая $-OH$ функциональная группа молекулы модифицирована, чтобы быть $-OC(=O)R$. Таким образом, R фрагмент сложного эфира может быть любой азотсодержащей группой, которая образует стабильный сложноэфирный фрагмент, который включает в себя без ограничения алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил и их замещенные производные.

В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть рацемическими. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением может содержать более чем 30% э. и., 40% э. и., 50% э. и., 60% э. и., 70% э. и., 80% э. и., 90% э. и. или даже 95% или более э. и.

Определенные соединения, применимые в способах и композициях по настоящему раскрытию, могут содержать по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Такой стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, указанное R и S обозначение использовали в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. В настоящем раскрытии рассматривали все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров).

Определенные соединения в соответствии с настоящим изобретением содержат более одного стереогенного центра. Соответственно, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение в соответствии с настоящим изобретением может содержать более чем 30% д. и., 40% д. и., 50% д. и., 60% д. и., 70% д. и., 80% д. и., 90% д. и. или даже 95% или более д. и. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением содержат в основном одну изомерную конфигурацию при одном или нескольких стереогенных центрах и характеризуются несколькими изомерными конфигурациями при оставшихся стереогенных центрах.

В соответствии с определенными вариантами осуществления энантиомерный избыток представленного стереогенного центра в соединении составляет по меньшей мере 40% э. и., 50% э. и., 60% э. и., 70% э. и., 80% э. и., 90% э. и., 92% э. и., 94% э. и., 95% э. и., 96% э. и., 98% э. и. или более э. и.

Используемые в настоящем изобретении простые связи, нарисованные без стереохимии, не обозначают стереохимию соединения. Соединение формулы (I) обеспечивает пример соединения, для которого не указана стереохимия.

Кроме того, определенные соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (с одной стороны) или E (на противоположных сторонах) изомеров. В каждом случае раскрытие включает в себя как смеси, так и отдельные одиночные изомеры.

Некоторые из соединений также могут существовать в таутомерных формах. Предусмотрено, что такие формы, хотя точно не указано в формулах, описанных в настоящем изобретении, включены в объем настоящего раскрытия.

«Пролекарство» или «фармацевтически приемлемое пролекарство» относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизовано или окислено, у хозяина после введения с образованием соединения в соответствии с настоящим изобретением. Типичные примеры пролекарств включают в себя соединения, которые содержат биологически лабильные или отщепляемые (защитные) группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, которые могут быть окислены, восстановлены, аминированы, деаминированы, гидроксильированы, дегидроксильированы, гидролизированы, дегидролизированы, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы или дефосфорилированы с получением активного соединения. Примеры пролекарств с применением сложного эфира или фосфорамидата в качестве биологически лабильных или отщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США №№ 6875751, 7585851 и 7964580, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства настоящего раскрытия метаболизируются с получением соединения в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее раскрытие включает в себя в пределах своего объема пролекарства соединений, описанных в настоящем изобретении. Традиционные процедуры для выбора и получение подходящих пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs» Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

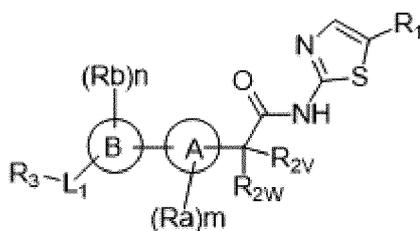
В соответствии с определенными вариантами осуществления терапевтическое получение соединения согласно настоящему изобретению может быть улучшено с получением преимущественно одного энантиомера соединения. Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере 60 мол. процентов одного энантиомера или более предпочтительно по меньшей мере 75, 90, 95 или даже 99 мол. процентов. В соответствии с определенными вариантами осуществления соединение, обогащенное одним энантиомером, в основном не содержит другого энантиомера, где в основном не содержит означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем 10% или

менее чем 5% или менее чем 4% или менее чем 3% или менее чем 2% или менее чем 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединения содержит 98 грамм первого энантиомера и 2 грамма второго энантиомера, будет указано, что она содержит 98 мол. процентов первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

Соединения тиазольного производного

Далее представлены иллюстративные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению. Такие соединения, как соединения, раскрытые в настоящем описании, подходят для составления в любые фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем изобретении, или для применения в любом из способов или лечений, раскрытых в настоящем изобретении.

В соответствии с первым иллюстративным вариантом осуществления представлено соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

где

кольцо А представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

R_1 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галогеналкил, циано, $-SR_c$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-C(O)N(R_c)(R_d)$, $-N(R_c)(R_d)$, $-(C(R_g)_2)_q-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-(C(R_g)_2)_q-OR_c$;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

каждый q независимо представляет собой целое число от 1 до 3;

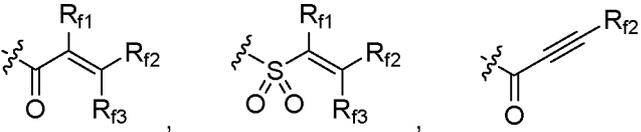
R_g представляет собой H или алкил;

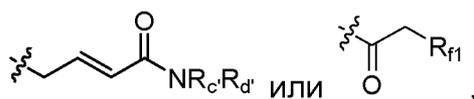
R_{2V} и R_{2W} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксильная группа, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкокси, алкоксиалкил или амино; или

R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил;

L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$, $-CH_2N(R_e)-$, $-CH_2CH_2N(R_e)-$ или алкилен при условии, если L_1 представляет собой $-CH_2N(R_e)-$ или $-CH_2CH_2N(R_e)-$, тогда кольцо В присоединено к углеродному концу заместителя и R_3 присоединен к азотному концу заместителя;

где R_e представляет собой H или алкил; или R_e ковалентно связан с положением на кольце В, тем самым образуя гетероарильную или гетероциклоалкильную кольцевую структуру, которая является незамещенной или замещенной;

R_3 представляет собой 



где R_{f1} представляет собой H, галоген, алкил или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, арил, алкокси, алкоксиалкил, - $N(R_{c'}) (R_{d'})$ или $-(C(R_{g'})_2)_q-N(R_{c'}) (R_{d'})$;

каждый $R_{g'}$ независимо представляет собой H или алкил;

$R_{c'}$ и $R_{d'}$ каждый независимо представляет собой H, алкил, гетероциклоалкил, алкокси или алкоксиалкил; или

$R_{c'}$ и $R_{d'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил,

каждый R_a независимо представляет собой H, галоген, гидроксил, нитро или циано; или представляет собой алкил, алкокси, алкоксиалкил, амино, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, который является незамещенным или замещенным;

каждый R_b независимо представляет собой H, галоген, гидроксил, нитро или циано или представляет собой алкил, алкокси, алкоксиалкил, амино, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, циклоалкил или - NR_hR_j , которая является незамещенной или замещенной;

R_h и R_j каждый независимо представляет собой H, алкил, $-N(R_{h'}) (R_{j'})$, $-(C(R_{g'})_2)_q-N(R_{h'}) (R_{j'})$ или гетероциклоалкил,

$R_{h'}$ и $R_{j'}$ каждый независимо представляет собой H или алкил; или

$R_{h'}$ и $R_{j'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют

незамещенный или замещенный гетероциклоалкил; и

m и n представляют собой целые числа, каждое независимо выбрано из 1 до 4.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления кольцо А может быть 6-10-членным арилом; 5- или 6-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или 5- или 6-членным гетероциклоалкилом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Более предпочтительно кольцо А может быть фенилом, пиридином, пирозинилом, пирозолом, тиофенилом, тиазолилом или пиперидином.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления кольцо В может быть 6-10-членным арилом; 5- или 6-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или 5- или 6-членным гетероциклоалкилом, содержащим от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Более предпочтительно кольцо В может быть фенилом, пиридином, пиримидином, пирозинилом, пиридазинилом, пирозолом, имидазолом, тиазолилом, тетрагидропиридином, пиперидином или пиперазинилом.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления R_1 может быть галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, циано, $-SR_c$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-C(R_g)_2-OR_c$; R_c и R_d каждый может быть независимо H или C_1-C_6 алкилом; и R_g может быть H или C_1-C_6 алкилом.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления и R_{2V} и R_{2W} каждый независимо может быть H, галогеном или C_1-C_6 алкилом; или R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_7 циклоалкил.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления L_1 может отсутствовать или представляет собой $-N(R_e)-$ или $-CH_2N(R_e)-$,

где R_e может быть H или C_1-C_6 алкилом; или

R_e может быть ковалентно связан с атомом на кольце В, тем самым образуя 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S,

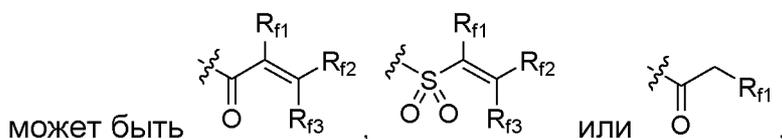
где гетероарил или гетероциклоалкил могут быть незамещенными или замещены C_1-C_6 алкилом.

Более предпочтительно L_1 может отсутствовать или представляет собой $-N(R_e)-$ или $-CH_2N(R_e)-$,

где R_e может быть H или C_1-C_6 алкил; или

R_e может быть ковалентно связан с атомом на кольце В, тем самым образуя пирролидин или пиррол, который является незамещенным или замещенным C_1-C_6 алкилом.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления R_3

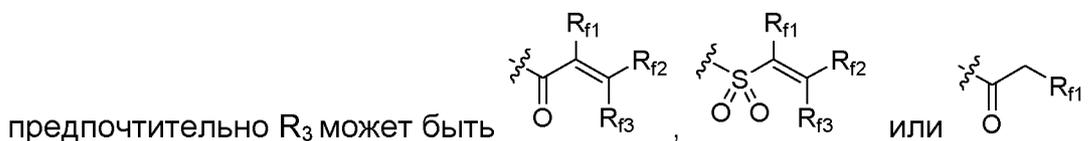


где R_{f1} может быть H, C_1-C_6 алкилом или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо может быть H, C_1-C_6 алкилом, C_3-C_7 циклоалкилом, $-N(R_c)(R_d')$ или $-(CH_2)N(R_c)(R_d')$;

R_c и R_d' каждый независимо может быть H или C_1-C_6 алкилом; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 - 3 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где гетероциклоалкил может быть незамещенным или замещен галогеном, гидроксильной группой, C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкилом. Более



где R_{f1} может быть H, C_1 - C_6 алкилом или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо может быть H, C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_7 циклоалкилом, $-N(CH_3)_2$ или $-(CH_2)N(R_c)(R_d)$;

R_c и R_d каждый независимо может быть C_1 - C_6 алкилом; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, который является незамещенным или замещен C_1 - C_6 алкилом; 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, который является незамещенным или замещен C_1 - C_6 алкилом; 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил или пирролидинил, который является незамещенным или замещен галогеном, гидроксильной группой или C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкилом.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления каждый R_a независимо может быть H, галогеном или C_1 - C_6 алкилом;

каждый R_b независимо может быть H, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_7 циклоалкилом, C_1 - C_6 алкокси, циано, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-NR_hR_j$ или 5-6-членным гетероциклоалкилом, содержащим 1 - 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где гетероциклоалкил может быть незамещенным или замещен C_1 - C_6 алкилом,

R_h и R_j каждый независимо может быть C_1 - C_6 алкилом, $-CH_2CH_2N(R_h)(R_j)$;

и

R_H и R_I каждый независимо может быть H или C_1 - C_6 алкилом. Более предпочтительно каждый R_a независимо может быть H, галогеном или C_1 - C_6 алкилом;

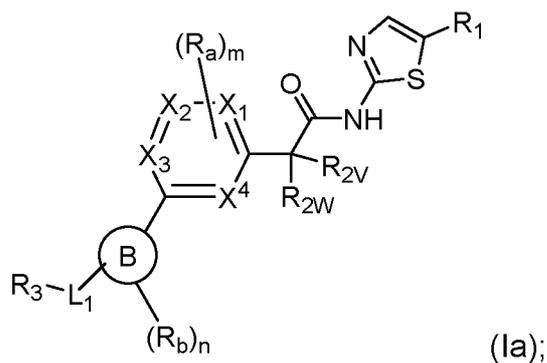
каждый R_b независимо может быть H, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_7 циклоалкилом, C_1 - C_6 алкокси, циано, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ или пиперазинилом, который является незамещенным или замещен C_1 - C_6 алкилом.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления m и n могут представлять собой 1.

В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления формулы I кольцо A представляет собой арил или гетероарил, например, пирролидинил, фуранил, тиофенил, пирролил, тиазолил, оксазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, пиразолил, триазолил, фенил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, циклогексил, азетидинил, бензимидазолил, бензтиазолил или хинолинил.

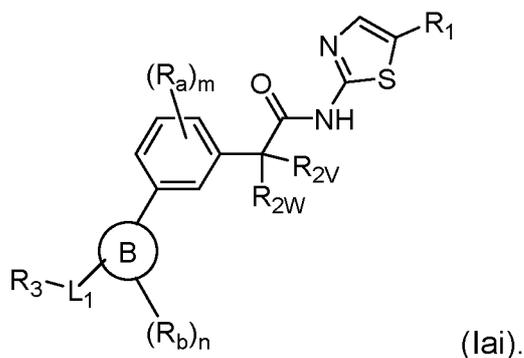
В соответствии с определенными такими предпочтительными вариантами осуществления кольцо A представляет собой фенил. В соответствии с другими такими предпочтительными вариантами осуществления кольцо A представляет собой пиридинил. В соответствии еще с другими такими предпочтительными вариантами осуществления кольцо A представляет собой тиофенил. В соответствии еще с другими такими предпочтительными вариантами осуществления кольцо A представляет собой пиразолил.

В соответствии со вторым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Ia).

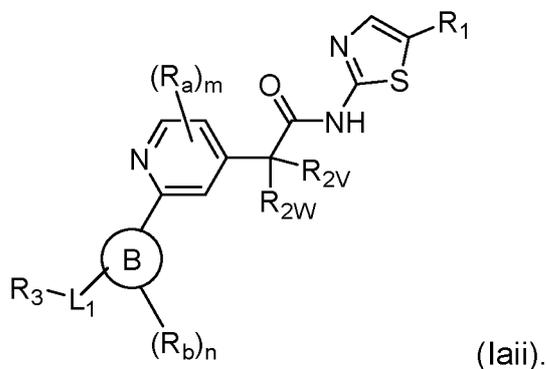


где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой CH или N.

В соответствии с третьим иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Iai).

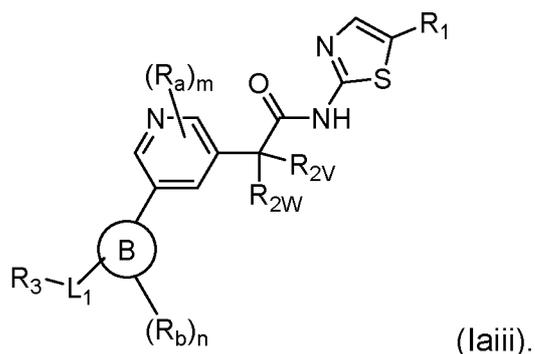


В соответствии с четвертым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Iaii).

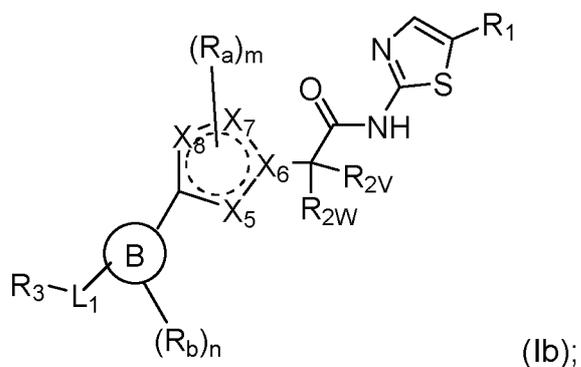


В соответствии с пятым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей

химической формулы (Ia_{iii}).

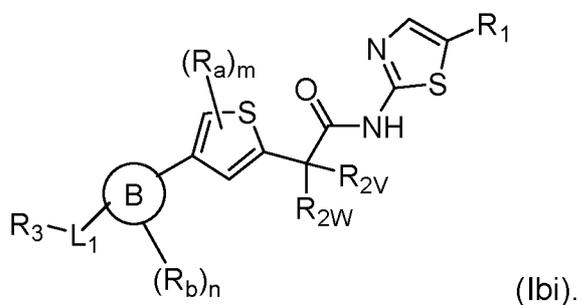


В соответствии с шестым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Ib).



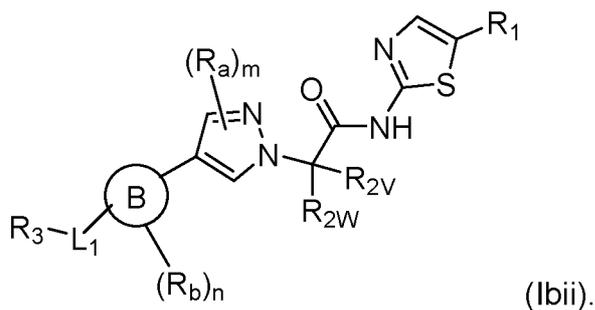
где X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый независимо представляет собой CH, O, S или N.

В соответствии с седьмым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Ibi).



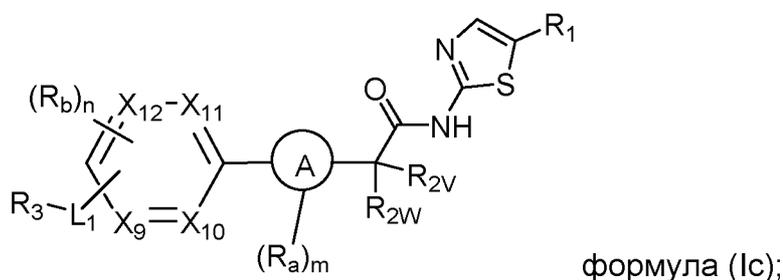
В соответствии с восьмым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей

химической формулы (Ibii).



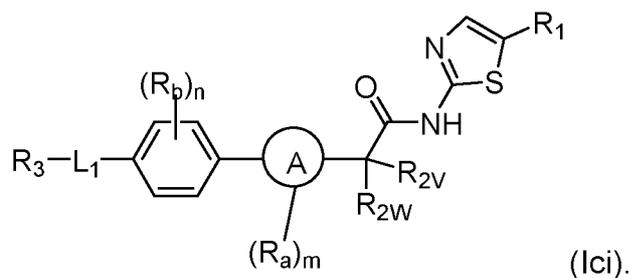
В соответствии с определенными предпочтительными вариантами осуществления кольцо В формулы (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi) или (Ibii) представляет собой арил или гетероарил, такой как фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, тетрагидропиридинил, пиперидинил или пиперазинил.

В соответствии с девятым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Ic).

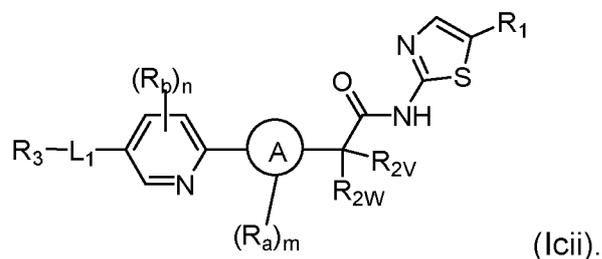


где X_9 , X_{10} , X_{11} и X_{12} каждый независимо представляет собой СН или N.

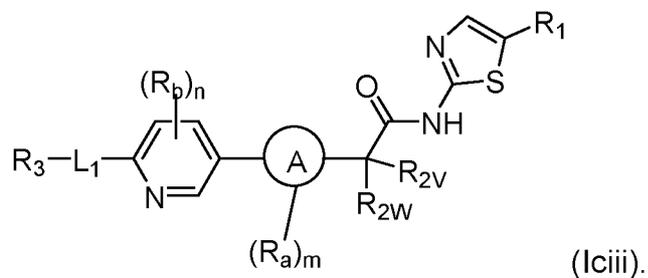
В соответствии с десятым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Ici).



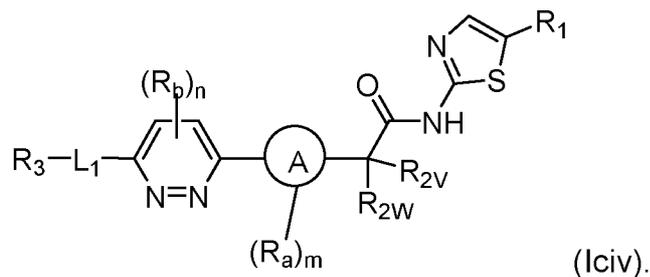
В соответствии с одиннадцатым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Ibcii).



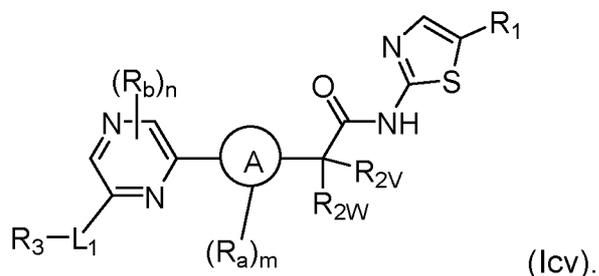
В соответствии с двенадцатым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Iciii).



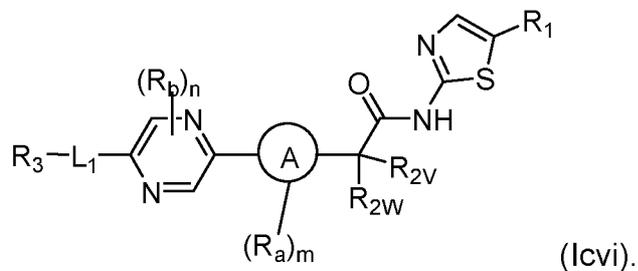
В соответствии с тринадцатым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Iciv).



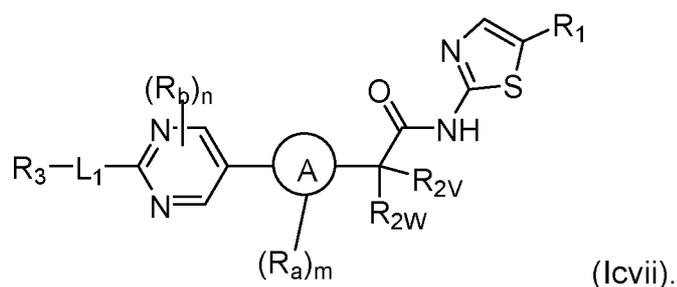
В соответствии с четырнадцатым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Icv).



В соответствии с пятнадцатым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Icvi).



В соответствии с шестнадцатым иллюстративным вариантом осуществления соединением химической формулы (I) может быть соединение следующей химической формулы (Icvii).



В соответствии с семнадцатым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R₁ представляет собой галоген, алкил, циклоалкил, галогеналкил, циано, -SR_c, -C(O)R_c,

$-C(O)OR_c$, $-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-C(R_g)_2-OR_c$; R_c независимо представляет собой H или алкил.

В соответствии с восемнадцатым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_{2V} и R_{2W} каждый независимо представляет собой H, галоген или алкил.

В соответствии с девятнадцатым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, один из R_{2V} и R_{2W} представляет собой H, а другой представляет собой алкил, или R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_7 циклоалкил.

В соответствии с двадцатым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, один из R_{2V} и R_{2W} представляет собой H, а другой представляет собой метил.

В соответствии с двадцать первым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$.

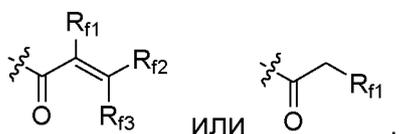
В соответствии с двадцать вторым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi) или (Ibii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, кольцо В представляет собой гетероциклоалкил и $R_3-L_1-\overset{\text{B}}{\text{C}}$ присоединен к

атому азота в кольце В гетероциклоалкила, тогда L_1 отсутствует.

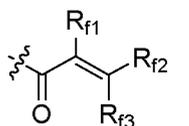
В соответствии с двадцать третьим иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, L_1 представляет собой $N(R_e)$.

В соответствии с двадцать четвертым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_e представляет собой H.

В соответствии с двадцать пятым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_3 представляет собой



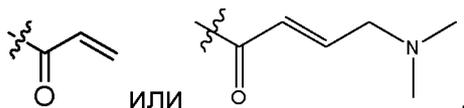
В соответствии с двадцать шестым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_3 представляет собой



В соответствии с двадцать седьмым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_{f1} представляет собой

H_i и R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, $-N(R_c)(R_d)$ или $-(C(R^g)_2)_q-N(R_c)(R_d)$.

В соответствии с двадцать восьмым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_3 представляет собой



В соответствии с двадцать девятым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_a представляет собой H или галоген.

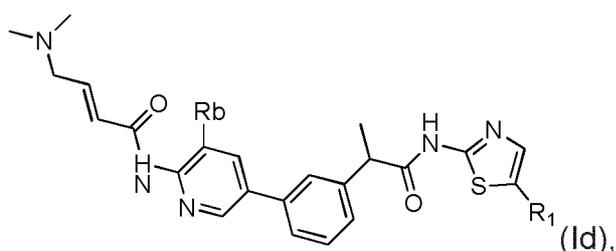
В соответствии с тридцатым иллюстративным вариантом осуществления в формуле (I), (Ia), (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Ib), (Ibi), (Ibii), (Ici), (Icii), (Iciii) (Iciv), (Icv), (Icvi) или (Icvii), как определено в любом из иллюстративных вариантов осуществления выше, R_b представляет собой H, галоген, алкил или гетероциклоалкил.

В соответствии с тридцать первым иллюстративным вариантом осуществления рассматривают фармацевтическую композицию, содержащую соединение, как определено в любом из вышеуказанных вариантов осуществления.

В соответствии с тридцать вторым иллюстративным вариантом осуществления рассматривают способ ингибирования CDK7, причем способ включает в себя введение соединения, как определено в любом из от первого до тридцатого иллюстративного варианта осуществления, или фармацевтической композиции тридцать второго иллюстративного варианта осуществления.

В соответствии с тридцать третьим иллюстративным вариантом осуществления рассматривают способ лечения или предупреждения заболевания у субъекта, причем способ включает в себя введение соединения, как определено в любом из от первого до тридцатого иллюстративного варианта осуществления, или фармацевтической композиции тридцать второго иллюстративного варианта осуществления. Заболеванием может быть любое из заболеваний, обсуждаемое в настоящем описании, и предпочтительно заболевание связано с нежелательной активностью CDK7.

В соответствии с особенно предпочтительно вариантами осуществления соединение химической формулы (I) представляет собой соединение, представленное формулой (Id), или его фармацевтически приемлемая соль



где

R_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил, которая является незамещенной или замещенной галогеном; и

R_b представляет собой CN или галоген.

Иллюстративные соединения химических формул (I)-(Icvii) включают в себя соединения, выбранные из соединений 1) - 149), но не ограничиваются такими соединениями.

- 1) N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 2) N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 3) (R)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-

фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

4) N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

5) (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

6) (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

7) (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид гидрохлорид;

8) N-(3-фтор-3'-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

9) 2-(3-(1-акрилоилиндолин-5-ил)фенил)-N-(5-метилтиазол-2-ил)пропанамид;

10) (E)-N-(5-(3-(1,1-дифтор-2-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

11) N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-фторфенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

12) 2-(3-(6-акриламидопиридазин-3-ил)фенил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)-3-метилбутанамид;

13) N-(6-(5-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-фторфенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

14) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

15) (S,E)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

16) (S)-N-(6-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

17) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

18) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-пиридин-2-ил)акриламид;

19) (S)-2-(3-(6-акриламидопиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бутанамид;

20) (S)-2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-этилтиазол-2-

ил)бутанамид;

21) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

22) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

23) (S)-N-(3'-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

24) (S)-N-(3'-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

25) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-пиразин-2-ил)акриламид;

26) (S)-N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-пиразин-2-ил)акриламид;

27) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиримидин-2-ил)акриламид;

28) (S)-N-(6-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

29) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)-3-фторпиридин-2-ил)акриламид;

30) (S)-N-(3-циано-3'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

31) (S)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-6-фторпиридин-2-ил)акриламид;

32) (S)-N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-пиридазин-3-ил)акриламид;

33) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)акриламид;

34) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-метилпиразин-2-ил)акриламид;

35) (S)-N-(5-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

36) (S)-N-(5-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

37) (S)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-

ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

38) (S)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

39) (S)-N-(6-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

40) (S)-N-(6-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

41) N-(5'-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

42) N-(4-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)акриламид;

43) N-(5-(5-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино) -1-оксопропан-2-ил)-пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

44) N-(5-(5-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

45) N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

46) N-(5-(5-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

47) N-(5-(5-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

48) N-(5-(5-(1-((5-ацетилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

49) N-(6-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)акриламид;

50) N-(4-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)акриламид;

51) (R)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

52) (S)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

53) N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

54) N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино) -1-оксопропан-2-ил)-5-

- фторфенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 55) N-(5-(5-(2-метил-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)-пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 56) (S)-2-(3-(5-(2-цианоацетамидо)пиразин-2-ил)фенил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамид;
- 57) N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-тиофен-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 58) (S)-2-(3-(5-(2-цианоацетамидо)пиразин-2-ил)фенил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамид;
- 59) N-(5-(3-метил-1-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)-пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 60) 2-(1'-акрилоил-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамид;
- 61) N-(5-(5-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 62) (S)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-3-ил)акриламид;
- 63) (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 64) 2-(5-(5-(2-цианоацетамидо)пиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамид;
- 65) (E)-2-циано-3-циклопропил-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 66) N-(5-(5-(1-((5-метокситиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 67) N-(5-(5-(1-((5-фтортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 68) N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)акриламид;
- 69) (E)-2-циано-3-(диметиламино)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 70) N-(1-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)акриламид;
- 71) N-(5-(5-(1-((5-(метилтио)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пири-

дин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

72) этил-2-(2-(5-(5-акриламидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)пропанамидо)тиазол-5-карбоксилат;

73) (E)-N-(5-(5-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

74) (E)-4-морфолино-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

75) (E)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

76) N-(5-(5-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)-пиридин-2-ил)акриламид;

77) N-(5-(5-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)-пиридин-2-ил)акриламид;

78) N-(5-(5-(1-((5-ацетилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

79) 2-(5-(5-пропионамидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамид;

80) (E)-4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

81) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

82) N-(5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

83) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

84) N-(4-фтор-5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

85) 2-(5-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторметил)-тиазол-2-ил)пропанамид;

86) 2-(5-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)-пропанамид;

87) N-(6-(5-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)-

пиридин-3-ил)акриламид;

88) N-(5-циано-5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

89) N-((5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)метил)акриламид;

90) N-(5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил)акриламид;

91) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

92) (S,E)-4-морфолино-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

93) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

94) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(5-(3-((S)-1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

95) (S,E)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

96) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

97) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-енамид;

98) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;

99) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-фтор-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

100) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-метокси-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

101) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

102) (S,E)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;

103) (S,E)-4-(азетидин-1-ил)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

- 104) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-циклобутилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиразин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 105) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 106) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-(диметиламино)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 107) (E)-4-(диметиламино)-N-(5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)бут-2-енамид;
- 108) (E)-N-(5-циано-5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)-пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 109) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-метокси-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 110) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамида;
- 111) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 112) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-метил-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 113) (S,E)-N-(3-хлор-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 114) (S,E)-4-(диэтиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 115) (E)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 116) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 117) (E)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 118) (E)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

- 119) (E)-4-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 120) (S,E)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;
- 121) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 122) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;
- 123) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(3-циано-5-(3-((S)-1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 124) (S)-N-(3-циано-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 125) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-метилпиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 126) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;
- 127) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;
- 128) (E)-1-(3-(5-циано-6-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)пиридин-3-ил)-фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;
- 129) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-N-метилбут-2-енамид;
- 130) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 131) (E)-4-(диметиламино)-N-(6-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)бут-2-енамид;
- 132) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамид;
- 133) (E)-1-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;
- 134) (E)-1-(3-(6-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)-5-фторпиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

- 135) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;
- 136) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-енамид;
- 137)(E)-N-(5-циано-5'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 138) (E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 139) (S)-2-(3-(5-циано-6-(2-цианоацетамидо)пиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;
- 140) N-(5-(6-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 141) N-(2'-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-6-ил)акриламид;
- 142) N-(4-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)акриламид;
- 143) N-(5-(2-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиазол-4-ил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 144) (S)-N-(3-циклопропил-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 145) (S)-N-(3-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-3'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
- 146) (S)-N-(5-этилтиазол-2-ил)-2-(3-(6-(винилсульфонамидо)пиридин-3-ил)-фенил)пропанамида;
- 147) (S)-N-(3-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)акриламид;
- 148) (S)-N-(4-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)акриламид; и
- 149) (S)-N-(4-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-тиазол-2-ил)акриламид.

Если далее не указано иное, соединения химических формул (I) - (V) в качестве активных ингредиентов терапевтических средств включают в себя любую их фармацевтически приемлемую соль, и всех их следует

рассматривать как включенные в объем настоящего изобретения. В целях удобства описания они легко могут быть сокращены как соединения химических формул (I) - (V) или соединения по настоящему изобретению.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут существовать в форме соли, в частности фармацевтически приемлемой соли. В качестве соли могут быть использованы без ограничения соли, традиционно используемые в настоящей области техники, такие как кислотнo-аддитивные соли, образованные при помощи фармацевтически приемлемых свободных кислот. Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к любой органической или неорганической аддитивной соли соединений согласно настоящему изобретению, в котором неблагоприятный результат, вызванный солью, не ухудшает благоприятное воздействие соединений в концентрации, проявляющей относительно не токсичную и не вредную эффективную активность по отношению к пациенту.

Органические кислоты и неорганические кислоты могут быть использованы в виде свободных кислот. Фармацевтически приемлемая соль включает в себя кислотнo-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и т. п.; органическими карбоновыми кислотами, такими как винная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, салициловая кислота и т. п.; или сульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота и т. п. Примеры фармацевтически приемлемых солей карбоновой кислоты включают в себя соли металла или соли щелочноземельного металла, образованные литием, натрием, калием, кальцием, магнием и т. п., соли аминокислот, таких как лизин,

аргинин, гуанидин и т. п., органические соли, такие как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, диэтанолламин, холин, триэтиламин и т. п. Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть превращены в их соли традиционными способами.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя не только их фармацевтически приемлемые соли, а также все возможные оптические изомеры без ограничения. Стереоизомеры соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с применением способов, известных из области техники.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены или в кристаллической форме, или в не кристаллической форме. Если соединения получали в кристаллической форме, они могут быть необязательно гидрированы или сольватированы. Гидраты соединений в соответствии с настоящим изобретением включают в себя стехиометрические гидраты (т. е., соотношение 1:1 молекулы соединения к молекуле воды) и не стехиометрические гидраты (т. е., соотношения молекулы соединения к молекуле воды отлично от 1:1). Подобным образом, сольваты соединения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя как стехиометрические сольваты, так и не стехиометрические сольваты.

Другие термины характеризуются тем же значением, что обычно является понятным из области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Способы лечения

Производные тиазола в соответствии с настоящим изобретением, их фармацевтически приемлемые соли, оптические изомеры, сольваты или гидраты ингибируют активность циклин-зависимой киназы,

предпочтительно CDK7, тем самым проявляя профилактические или терапевтические эффекты в отношении связанных с этими активностями пролиферативных нарушений или заболеваний, а также инфекционных заболеваний.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для предупреждения или лечения связанного с активностью CDK нарушения или заболевания, или инфекционного заболевания, содержащей соединение в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемые соль или оптический изомер в качестве активного ингредиента.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу предупреждения или лечения связанного с активностью CDK нарушения или заболевания, или инфекционных заболеваний, предусматривающему стадию введения соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемых соли или оптического изомера.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемых соли или оптического изомера для предупреждения или лечения связанного с активностью CDK нарушения или заболевания, или инфекционного заболевания. В частности, фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может предупреждать или лечить связанное с активностью CDK заболевание или нарушение, такое как пролиферативные заболевания, или инфекционные заболевания, путем ингибирования одной или нескольких циклин-зависимых киназ. Пролиферативное заболевание означает, например, злокачественную опухоль, доброкачественное новообразование, ангиогенез, воспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания или аутоиммунные заболевания, а инфекционное заболевание означает, например, бактериальные заболевания или вирусные заболевания. Пролиферативные нарушения, подлежащие лечению или предупреждению с использованием представляющих собой производные

тиазола соединений в соответствии с настоящим изобретением, как правило, могут быть связаны с аберрантной активностью CDK7. Аберрантная активность CDK7 может быть повышенной и/или неадекватной (например, аберрантной) активностью CDK7.

Пролиферативное заболевание также может быть связано с ингибированием апоптоза клетки в биологическом образце или у субъекта. Предполагают, что ингибирование активности CDK7 приведет к цитотоксичности за счет индукции апоптоза. Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их фармацевтически приемлемые соли и/или оптические изомеры в соответствии с настоящим изобретением могут индуцировать апоптоз и, следовательно, могут быть применимы для лечения и/или предупреждения пролиферативных заболеваний.

Термины «новообразование» и «опухоль» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к аномальной массе ткани, при этом рост массы перегоняет рост нормальной ткани и не согласовывается с ней. Новообразование или опухоль могут быть «доброкачественными» или «злокачественными» в зависимости от следующих характеристик: степень клеточной дифференцировки (в том числе морфологии и функциональности), скорость роста, локальная инвазия и метастазирование. «Доброкачественное новообразование», как правило, хорошо дифференцировано, имеет характерный более медленный рост, чем злокачественное новообразование, и остается локализованным в месте происхождения. Кроме того, доброкачественное новообразование не способно к инфильтрации, инвазии или метастазированию в отдаленные участки. Примеры доброкачественных новообразований включают в себя без ограничения липому, хондрому, аденому, акрохордон, сенильные ангиомы, себорейный кератоз, лентиго и гиперплазию сальных желез. В некоторых случаях определенные «доброкачественные» опухоли могут со временем вызвать злокачественные новообразования, которые могут возникать в результате дополнительных генетических изменений в субпопуляции неопластических клеток опухоли, и эти опухоли называются «предзлокачественными»

новообразованиями». Примером предзлокачественного новообразования является тератома. Напротив, «злокачественное новообразование» обычно плохо дифференцировано (анаплазия) и характеризуется свойственным ему быстрым ростом, сопровождающимся прогрессирующей инфильтрацией, инвазией и разрушением окружающей ткани. Кроме того, злокачественное новообразование обычно способно метастазировать в отдаленные участки.

Используемый в настоящем документе термин «злокачественная опухоль» относится к злокачественному новообразованию. Примеры злокачественных опухолей включают в себя без ограничения невриному слухового нерва; аденокарциному; рак надпочечника; анальный рак; ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому); рак аппендикса; доброкачественную моноклональную гаммопатию; рак желчных путей (например, холангиокарциному); рак мочевого пузыря; рак молочной железы (например, аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, маммарный рак, медуллярную карциному молочной железы); рак головного мозга (например, менингиому, глиобластому, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронхов; карциноидную опухоль; рак шейки матки (например, аденокарциному шейки матки); хориокарциному; хордому; краниофарингиому; рак толстой кишки и прямой кишки (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, аденокарциному толстой кишки и прямой кишки); рак соединительной ткани; эпителиальную карциному; эпендимому; эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, множественную идиопатическую геморрагическую саркому); рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки); рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта); саркому Юинга; рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластому); семейную гиперэозинофилию; рак желчного пузыря; рак желудка (например, аденокарциному желудка); опухоль стромы желудочно-кишечного тракта (GIST); рак зародышевых клеток; рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак полости

рта (например, плоскоклеточную карциному полости рта), рак горла (например, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)); гематопозитические злокачественные опухоли (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL)); лимфому, такую как лимфома Ходжкина (HL) (например, В-клеточная HL, Т-клеточная HL) и неходжкинская лимфома (NHL) (например, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), фолликулярная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из мантийных клеток (MCL), В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (например, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), лимфомы, узловая В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны, В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмоцитарная лимфома (т. е. макроглобулинемия Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС); и Т-клеточный NHL, такой как Т-клеточная(ый) лимфобластная(ый) лимфома/лейкоз из клеток-предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, Т-клеточная лимфома кожи (CTCL) (например, фунгоидная гранулема, синдром Сезари), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, внеузловая Т-клеточная лимфома из натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита и анапластическая крупноклеточная лимфома); смесь одной(одного) или нескольких лейкозов/лимфом, описанных выше; а также множественную миелому (MM), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей); гемангиобластому; рак гипофаринкса;

воспалительные миофибробластические опухоли; иммуоцитарный амилоидоз; рак почки (например, нефробластому, также известную как опухоль Вильмса, почечно-клеточную карциному); рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому); рак легкого (например, бронхогенную карциному, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарциному легкого); лейомиосаркому (LMS); мастоцитоз (например, системный мастоцитоз); рак мышц; миелодиспластический синдром (MDS); мезотелиому; миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM), также известную как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CNL), хронический нейтрофильный лейкоз CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)); нейробластому; нейрофибромому (например, нейрофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз); нейроэндокринный рак (например, гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (GEP-NET), карциноидную опухоль); остеосаркому (например, рак кости); рак яичника (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника); папиллярную аденокарциному; рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (IPMN), опухоли островковых клеток); рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки); пинеалому; примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT); неоплазию плазматических клеток; паранеопластические синдромы; интраэпителиальные новообразования; рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы); рак прямой кишки; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (KA), меланому, базальноклеточную карциному (BCC)); рак тонкой кишки (например, рак аппендикса); саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов (MPNST), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому); карциному слюнных желез;

рак тонкой кишки; карциному потовых желез; синовиому; рак яичка (например, семиному, эмбриональную карциному яичка); рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярную тиреоидную карциному (РТС), медуллярный рак щитовидной железы); рак уретры; рак влагалища и рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы).

Термин «ангиогенез» относится к образованию и росту новых кровеносных сосудов. Нормальный ангиогенез происходит в здоровом организме субъекта для заживления ран и для восстановления кровотока в тканях после повреждения. Здоровый организм контролирует ангиогенез с помощью ряда средств, например, факторов роста, стимулирующих ангиогенез, и ингибиторов ангиогенеза. Многие болезненные состояния, такие как злокачественная опухоль, диабетическая слепота, возрастная дегенерация желтого пятна, ревматоидный артрит и псориаз, характеризуются аномальным (т. е. повышенным или избыточным) ангиогенезом. Аномальный ангиогенез относится к ангиогенезу, большему, чем в нормальном организме, в частности, к ангиогенезу у взрослого, не связанному с нормальным ангиогенезом (например, при менструации или заживлении ран). Аномальный ангиогенез может создавать новые кровеносные сосуды, которые питают больные ткани и/или разрушают нормальные ткани, а в случае злокачественной опухоли новые сосуды могут позволить опухолевым клеткам выйти в кровоток и осесть в других органах (метастазы опухоли).

Используемый в настоящем документе термин «воспалительное заболевание» относится к заболеванию, вызванному воспалением, возникающему в результате воспаления или приводящему к воспалению. Термин «воспалительное заболевание» может также относиться к дисрегулированной воспалительной реакции, которая вызывает усиленный ответ макрофагов, гранулоцитов и/или Т-лимфоцитов, приводящий к аномальному повреждению ткани и/или гибели клеток. Воспалительное заболевание может быть как острым, так и хроническим воспалительным состоянием и может быть результатом инфекций или

неинфекционных факторов. Воспалительные заболевания включают в себя без ограничения атеросклероз, артериосклероз, аутоиммунные нарушения, рассеянный склероз, системную красную волчанку, ревматическую полимиалгию (PMR), подагрический артрит, дегенеративный артрит, тендинит, бурсит, псориаз, кистозный фиброз, артроостеит, ревматоидный артрит, воспалительный артрит, синдром Шегрена, гигантоклеточный артериит, прогрессирующий системный склероз (склеродермию), анкилозирующий спондилит, полимиозит, дерматомиозит, пузырьчатку, пемфигоид, диабет (например, I типа), миастению гравис, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Гудпасчера, смешанное заболевание соединительной ткани, склерозирующий холангит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, пернициозную анемию, воспалительные дерматозы, обычный интерстициальный пневмонит (UIP), асбестоз, силикоз, бронхоэктатическую болезнь, бериллиоз, талькоз, пневмокониоз, саркоидоз, десквамативную интерстициальную пневмонию, лимфоидную интерстициальную пневмонию, гигантоклеточную интерстициальную пневмонию, клеточную интерстициальную пневмонию, экзогенный аллергический альвеолит, гранулематоз Вегенера и связанные с ним формы ангиита (височный артериит и узелковый полиартериит), воспалительные дерматозы, гепатит, реакции гиперчувствительности замедленного типа (например, дерматит, вызванный ядовитым плющом), пневмонию, воспаление дыхательных путей, респираторный дистресс-синдром у взрослых (ARDS), энцефалит, реакции гиперчувствительности немедленного типа, астму, сенную лихорадку, аллергии, острую анафилаксию, ревматическую лихорадку, гломерулонефрит, пиелонефрит, целлюлит, цистит, хронический холецистит, ишемию (ишемическое повреждение), реперфузионное повреждение, отторжение аллотрансплантата, отторжение типа «трансплантат против хозяина», аппендицит, артериит, блефарит, бронхолит, бронхит, цервицит, холангит, хориоамнионит, конъюнктивит, дакриoadенит, дерматомиозит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гингивит, илеит, ирит, ларингит, миелит, миокардит, нефрит, омфалит, оофорит, орхит, остит,

отит, панкреатит, паротит, перикардит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, проктит, простатит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тестит, тонзиллит, уретрит, уроцистит, увеит, вагинит, васкулит, вульвит, вульвовагинит, ангиит, хронический бронхит, остеомиелит, неврит зрительного нерва, височный артериит, поперечный миелит, некротизирующий фасцит и некротизирующий энтероколит.

Используемый в настоящем документе термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию, возникающему в результате неадекватного иммунного ответа организма субъекта на вещества и ткани, обычно присутствующие в организме. Другими словами, иммунная система ошибочно принимает некую часть организма за патоген и атакует собственные клетки. Это может быть ограничено определенными органами (например, при аутоиммунном тиреоидите) или может затрагивать конкретную ткань в разных местах (например, при болезни Гудпасчера, которая может поражать базальную мембрану как в легком, так и в почке). Лечение аутоиммунных заболеваний, как правило, заключается в иммуносупрессии, например, медикаментами, которые уменьшают иммунный ответ. Примеры аутоиммунных заболеваний включают в себя без ограничения гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, некротизирующий васкулит, лимфаденит, узелковый периартериит, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз, язвенный колит, системный склероз, дерматомиозит/полимиозит, синдром антител против фосфолипидов, склеродермию, вульгарную пузырчатку, ассоциированный с ANCA васкулит (например, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит), увеит, синдром Шегрена, болезнь Крона, синдром Рейтера, анкилозирующий спондилит, артрит Лайма, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото и кардиомиопатию.

Термин «аутовоспалительное заболевание» относится к категории заболеваний, которые похожи на аутоиммунные заболевания, но отличаются от таковых. Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания имеют общие характеристики в том, что обе группы

нарушений возникают в результате того, что иммунная система атакует собственные ткани субъекта и приводит к усилению воспаления. При аутовоспалительных заболеваниях врожденная иммунная система субъекта вызывает воспаление по неизвестным причинам. Врожденная иммунная система реагирует, даже если она никогда не сталкивалась с аутоантителами или антигенами у субъекта. Аутовоспалительные нарушения характеризуются интенсивными эпизодами воспаления, которые проявляются такими симптомами, как лихорадка, сыпь или отек суставов. Эти заболевания также несут в себе риск амилоидоза - потенциально смертельного накопления белка крови в органах. Аутовоспалительные заболевания включают в себя без ограничения семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (NOMID), связанный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF) периодический синдром (TRAPS), дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA) и болезнь Бехчета.

Новые производные тиазола в соответствии с настоящим изобретением обладают заметной ингибиторной активностью против CDK по сравнению с соединениями, известными в уровне техники. В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают не только высокой селективной ингибиторной активностью против CDK7 по сравнению с любыми соединениями, известными в уровне техники, но также обладают пониженными побочными эффектами и токсичностью, что обеспечивает значительные профилактические или терапевтические эффекты при пролиферативных заболеваниях или инфекционных заболеваниях, связанных с CDK7.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением по меньшей мере в 2 раза более селективны в отношении CDK7, чем других типов CDK, особенно CDK2 или CDK5. Например, соединения могут быть по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 5 раз или даже по меньшей мере в 10 раз более селективными в отношении CDK7, чем других типов

CDK, таких как CDK2 или CDK5. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть по меньшей мере в 100 раз более селективными в отношении CDK7, чем других типов CDK, в частности, CDK2 или CDK5.

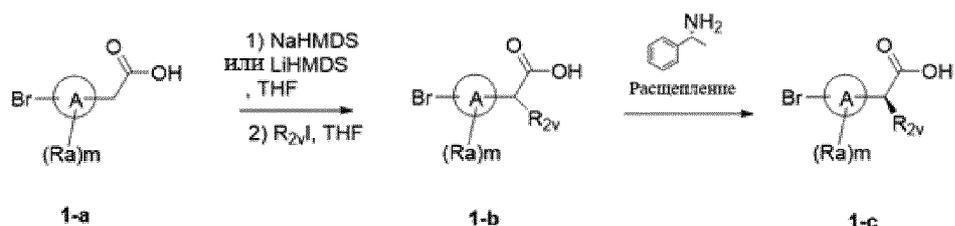
Подобным образом, ингибиторная активность в отношении CDK7 (количественно определяемая как IC_{50}) соединений в соответствии с настоящим изобретением составляет менее чем 1000 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторная активность в отношении CDK7 (IC_{50}) соединений в соответствии с настоящим изобретением составляет менее чем 500 нМ. Согласно предпочтительным вариантам осуществления ингибиторная активность в отношении CDK7 (IC_{50}) соединений в соответствии с настоящим изобретением составляет менее чем 100 нМ.

Общий способ синтеза соединения производного тиазола

Соединения тиазольного производного в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены из легко доступных исходных веществ с применением модификаций по отношению к конкретным протоколам синтеза, изложенным ниже, которые будут хорошо известны специалистам настоящей области техники.

Согласно конкретному варианту осуществления промежуточные соединения 1-b и 1-c соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 1 ниже.

[Схема 1]

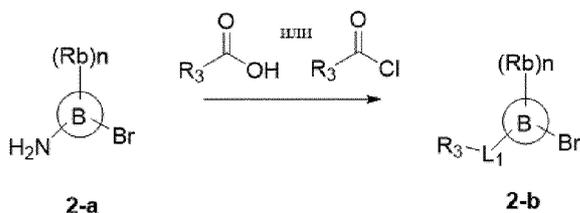


где кольцо A, R_{2v} , R_a и m определены выше.

Соединение **1-a** растворяли в растворителе, например, THF, и осуществляли взаимодействие с соответствующим количеством основания, например, NaHMDS или LiHMDS, а затем добавляли галогенированный алкил ($R_{2v}I$) с получением соединения **1-b**, замещенного различными алкильными группами. Соединение **1-c** в (S)-форме затем отделяли от соединения **1-b** в рацемической кислотной форме. В частности, соединение **1-b** растворяли в подходящем растворителе, например, ACN, добавляли основание в (R)-форме, которая способна образовывать соль с кислотным соединением, например, (R)-1-фенилэтан-1-амин, с осаждением соли и фильтровали. Перекристаллизацию с ACN повторяли дважды, экстрагировали при кислотных условиях и сушили с получением промежуточного соединения **1-c** в (S)-форме.

Согласно конкретному варианту осуществления промежуточное соединение **2-b** соединения согласно настоящему изобретению может быть получено согласно схеме 2-1 ниже.

[Схема 2-1]

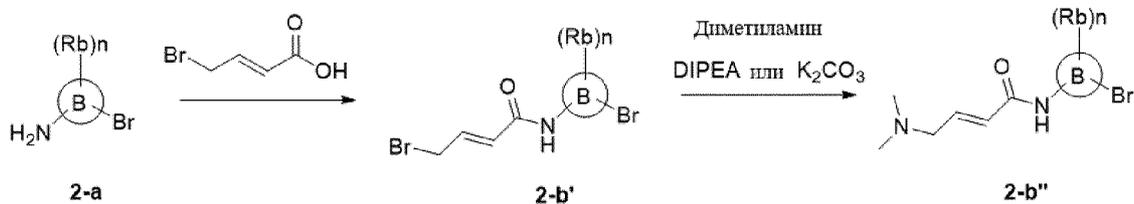


где кольцо B, R_3 , R_b , L_1 и n определены выше.

Осуществляли взаимодействие соединения **2-a** с кислотным хлоридом или карбоновой кислотой, которая является коммерчески доступной, при соответствующих реакционных условиях (например, SOCl_2 или $(\text{COCl})_2$, DMF (каталитическое количество), комнатная температура), а затем при подходящих основных условиях (например, триэтиламин, диизопропиламин, пиридин и т. п.) с получением соединения **2-b**. Иным образом, осуществляли взаимодействие соединения **2-a** с карбоновой кислотой в присутствии соответствующего средства сочетания,

включающего в себя, например, НАТУ, НВТУ, ТВТУ, EDC/НОВt или T₃P, при подходящих основных условиях (например, пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, и т. п.) с получением соединения 2-б.

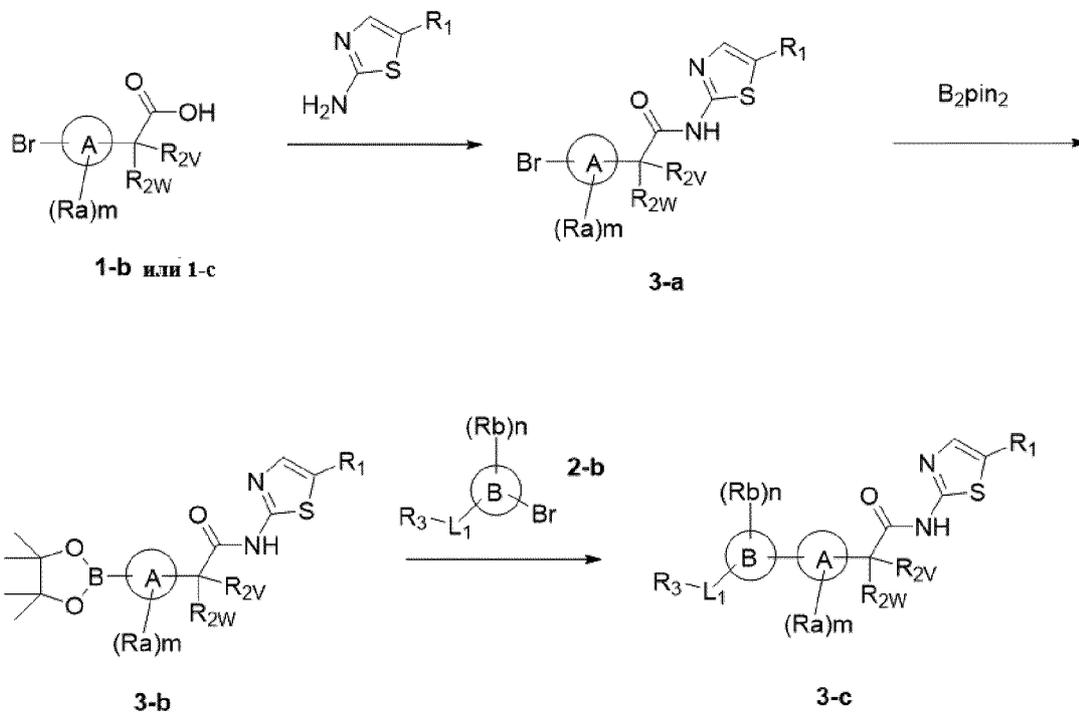
[Схема 2-2]



На схеме соединение 2-б' получали при условиях схемы 2-1, и осуществляли взаимодействие с диметиламином в подходящем растворителе (например, АСN или THF) и при основных условиях (K₂CO₃ или DIPEA) при подходящей температуре с получением соединения 2-б''.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено согласно схеме 3 ниже.

[Схема 3]

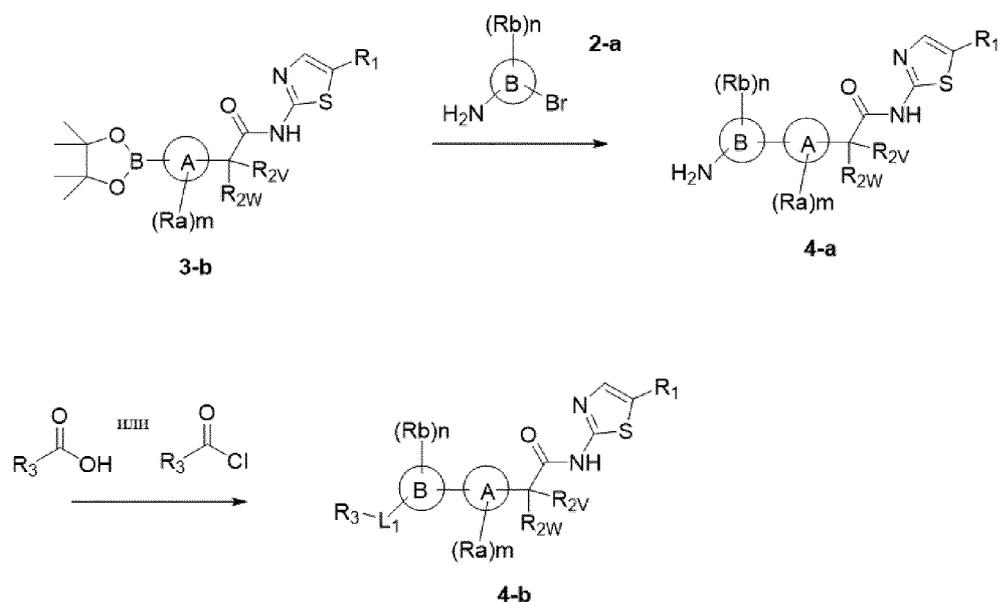


где кольцо А, кольцо В, R₁, R_{2v}, R_{2w}, R₃, R_a, R_b, L₁, m и n определены выше.

Осуществляли взаимодействие соединения 1-b или 1-c, которое является коммерчески доступным или синтезированным, с кислотным хлоридом при соответствующих реакционных условиях (например, SOCl_2 или $(\text{COCl})_2$, DMF (каталитическое количество), комнатная температура), а при подходящих основных условиях (например, пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин, и т. п.) с получением соединения 3-a. Иным образом, осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1-b или 1-c в присутствии соответствующего средства сочетания с получением соединения 3-a. Средство сочетания может включать в себя NATU, HBTU, TBTU, EDC/HOBt или T_3P , где реакция может быть проведена при подходящих основных условиях. Основание может содержать пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т. п. Промежуточное соединение 3-b синтезировали с применением реакции Мияура в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$, основания, такого как Na_2CO_3 , и в растворителе, таком как 1,4-диоксан. Требуемое соединение 3-c может быть синтезировано при условиях Сузуки в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, основания, такого как Na_2CO_3 , NaHCO_3 или Cs_2CO_3 , и растворителя, такого как 1,4-диоксан/вода.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено согласно схеме 4 ниже.

[Схема 4]

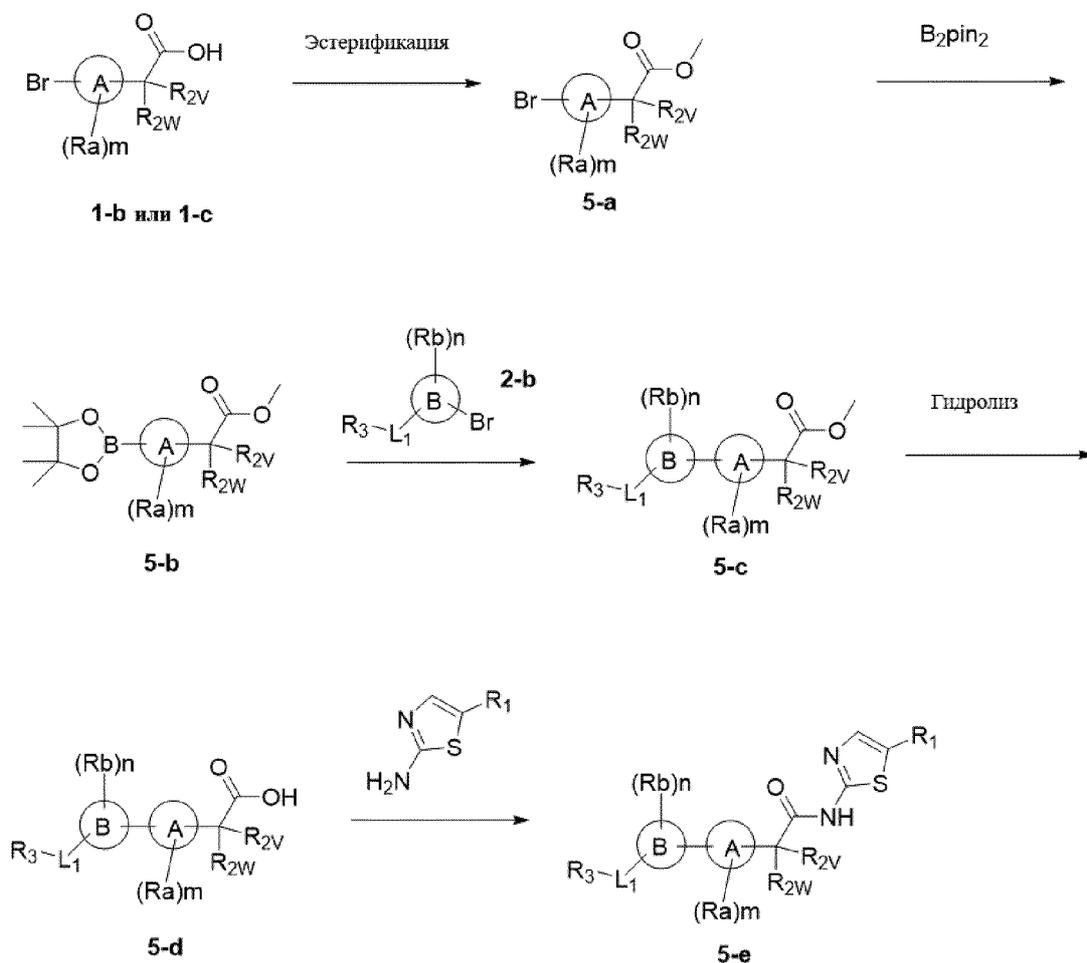


где кольцо A, кольцо B, R_1 , R_{2V} , R_{2W} , R_3 , R_a , R_b , L_1 , m и n определены выше.

Соединение 4-а соединение синтезировали из соединения 3-б в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, основания, такого как Na_2CO_3 или Cs_2CO_3 , и растворителя, такого как 1,4-диоксан/вода, а затем требуемое соединение 4-б может быть синтезировано при условии схемы 2.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено согласно схеме 5 ниже.

[Схема 5]



где A, B, R_1 , R_{2V} , R_{2W} , R_3 , R_a , R_b , L_1 , m и n определены выше.

Промежуточное соединение 1-б или 1-с реагировало при кислотных условиях спиртового растворителя (реакция эстерификации), а затем

подвергали реакции Мияура в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂.DCM, основания, такого как Na₂CO₃, и растворителя, такого как 1,4-диоксан, с получением промежуточного соединения 5-b. Соединение 5-c затем синтезировали с применением реакции Сузуки с катализатором, таким как Pd(dppf)Cl₂.DCM или Pd(PPh₃)₄, основанием, таким как Na₂CO₃ или Cs₂CO₃, и растворителем, таким как 1,4-диоксан/вода. Гидролиз затем проводили с основанием, таким как LiOH или NaOH, с получением соединения 5-d, а затем использовали соответствующее средство сочетания с получением соединения 5-e. Средство сочетания может содержать NATU, HBTU, TBTU, EDC/HOBt или T₃P, где реакция может быть проведена при подходящих основных условиях (например, пиридин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т. п.).

[ПРИМЕРЫ]

Настоящее изобретение будет описано подробно с ссылкой на следующие примеры и экспериментальные примеры, но объем настоящего изобретения тем самым не ограничен. В примерах описаны содержания способов для синтеза промежуточных соединений для получения конечных соединений и способов для синтеза конечных соединений с применением соединений примеров.

Пример 1. Синтез N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида

амин (1 г, 8,73 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали 1 н HCl, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 10 - 100% градиент) с получением указанного соединения (2,27 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 3,75 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,60 (d, J = 5,1 Гц, 3H); MS (m/z): 326,0 [M+1]

Стадия 3) Получение N-(5-метилтиазол-2-ил)-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамида

К 2-(3-бромфенил)-N-(5-метилтиазол-2-ил)пропанамиду (1,0 г, 3,07 ммоль) и KOAc (904 мг, 9,21 ммоль) добавляли безводный 1,4-диоксан (15 мл, 0,2 М), и реакцию перемешивали и дегазировали. Добавляли бис(пинаколато)диборон (0,94 г, 3,69 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (253 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 15 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 20 - 100% градиент) с получением указанного соединения (704 г, 62%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 7,78-7,71 (2H), 7,43 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,81 (q, J = 5,1 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,62 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 1,34 (s, 12H); MS (m/z): 373,0 [M+1]

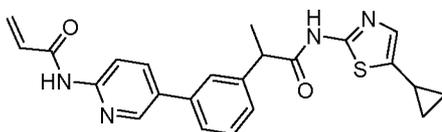
Стадия 4) Получение N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида

К N-(5-метилтиазол-2-ил)-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамиду (372 мг, 1 ммоль), N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламиду (227 мг, 1 ммоль) и Cs₂CO₃ (815 мг, 2,5 ммоль) добавляли H₂O (4 мл) и 1,4-диоксан (15 мл), и реакцию перемешивали и дегазировали. Затем к ней добавляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (253 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, далее промывали солевым

раствором, затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 50 - 100% градиент) с получением указанного соединения (118 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,96 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,39-7,37 (m, 3H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 6,29 (dd, $J = 12,9, 7,5$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H); MS (m/z): 393,0 [M+1]

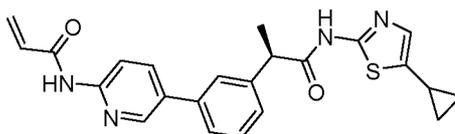
Пример 2. Синтез N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 5-циклопропилтиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 2H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,44 (m, 3H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 419,0 [M+1]

Пример 3. Отделение (R)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида

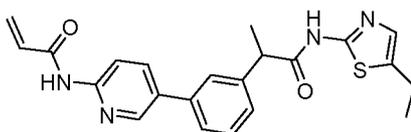


Только R-форму отделяли от соединения примера 2с применением хиральной колонки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,63 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,33-

7,31 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,50 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 419,0 [M+1]

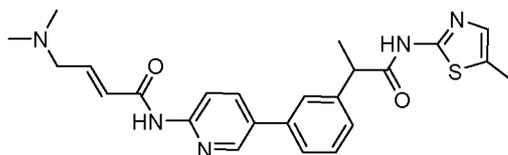
Пример 4. Синтез N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,12 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,50 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 5,83 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,88 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 2,78 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,65 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,29 (t, J = 7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 407,2 [M+1]

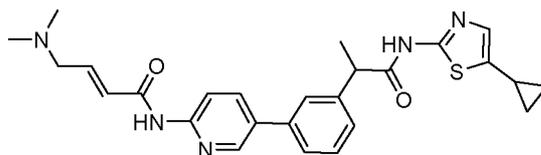
Пример 5. Синтез (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения ((E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)-бут-2-енамида и диметиламина вместо акрилоилхлорида (см. публикацию международной заявки на патент WO 2015/154038).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,17 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,16 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,64 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 450,5[M+1]

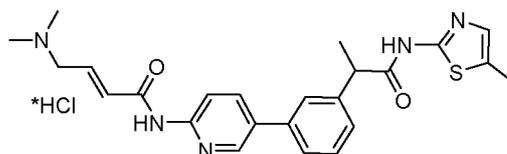
Пример 6. Синтез (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 5-циклопропилтиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина и применения (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида вместо акрилоилхлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 7,86 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,43-7,42 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,15 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,13 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H); MS (m/z): 476,0 [M+1]

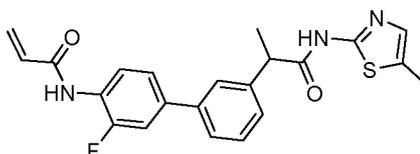
Пример 7. Синтез (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамидной соли



Затем соединение примера 5 (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в DCM (1 мл), туда добавляли конц. HCl (2,5 мкл) при 0°C и перемешивали в течение 5 минут. Осажденное твердое вещество фильтровали и промывали МС/Hex.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 2H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,44 (m, 3H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 450,5 [M+1]

Пример 8. Синтез N-(3-фтор-3'-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида

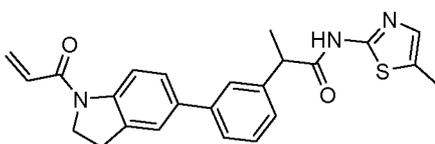


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за

исключением применения N-(4-бром-2-фторфенил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,14 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 17,0, 10,4$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H); MS (m/z): 410,0 [M+1]

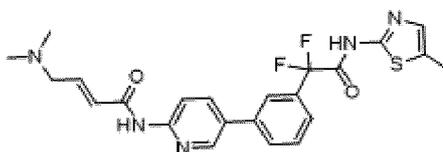
Пример 9. Синтез 2-(3-(1-акрилоилиндолин-5-ил)фенил)-N-(5-метилтиазол-2-ил)пропанамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 1-(5-броминдолан-1-ил)проп-2-ен-1-она вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 16,4, 10,4$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,27 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,00 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,24 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H); MS (m/z): 418,0 [M+1]

Пример 10. Синтез(E)-N-(5-(3-(1,1-дифтор-2-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида

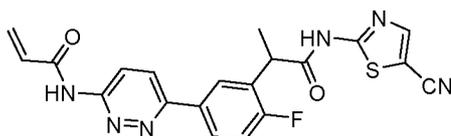


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 2-(3-бромфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты вместо 2-(3-бромфенил)пропановой кислоты и применения (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,7$ Гц,

1H), 8,10 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,78 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 3,05 (d, J = 6 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 6H); MS (m/z): 472,0 [M+1]

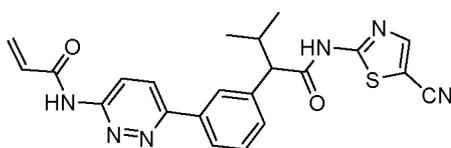
Пример 11. Синтез N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-фторфенил)пиридазин-3-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 2-(5-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты вместо 2-(3-бромфенил)уксусной кислоты, применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,25 (br, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,50 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J=9,6 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=7,2, 2,4 Гц, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,68 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,38 (dd, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,88 (dd, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 1,58 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 423,0 [M+1]

Пример 12. Синтез 2-(3-(6-акриламидопиридазин-3-ил)фенил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)-3-метилбутанамида

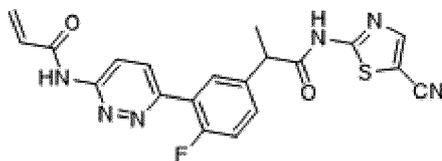


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 2-йодпропана вместо йодметана, применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,68 (br, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,84 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 5,97 (dd, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J=10,0, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 0,79 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,52 (d, J=6,4

Гц, 3H); MS (m/z): 433,0 [M+1]

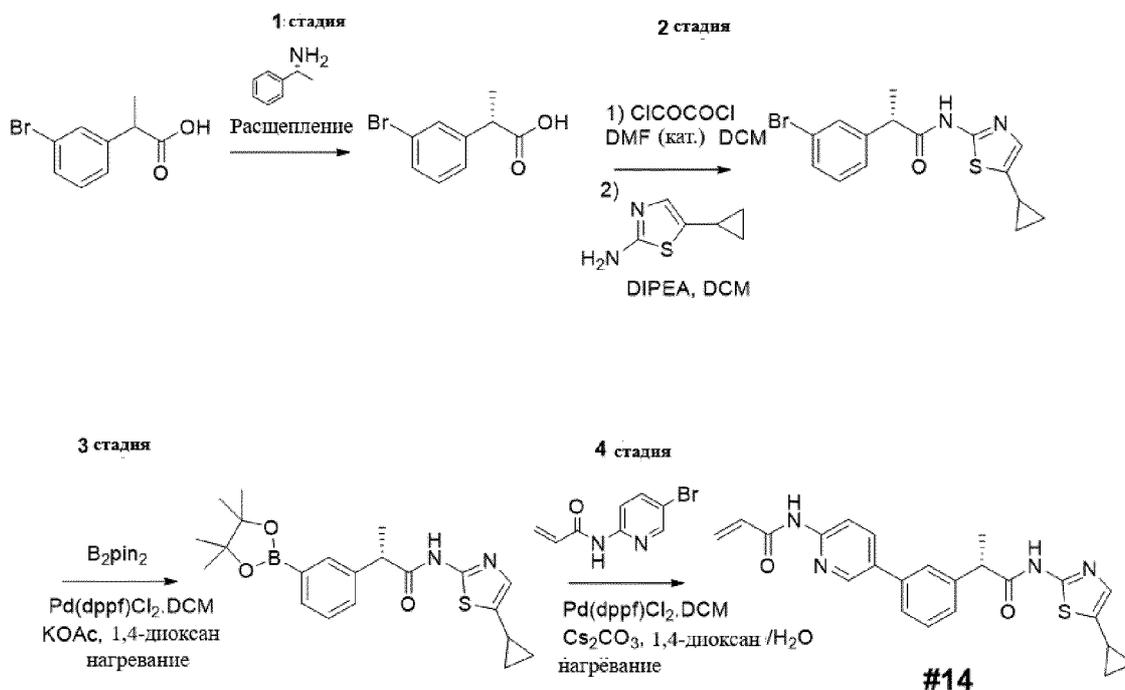
Пример 13. Синтез N-(6-(5-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-фторфенил)пиридазин-3-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 2-(3-бром-4-фторфенил)уксусной кислоты вместо 2-(3-бромфенил)уксусной кислоты, применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,21 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,54-8,52 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09-7,95 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,41-6,37 (m, 1H), 5,90-5,87 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 3H); MS (m/z): 423,0 [M+1]

Пример 14. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида



Стадия 1) Получение (S)-2-(3-бромфенил)пропановой кислоты

ACN (165 мл) добавляли к рацемической форме 2-(3-бромфенил)пропановой кислоты (33,13 г, 144,63 ммоль), а затем туда добавляли (R)-1-фенилэтан-1-амин и перемешивали при 30-35°C. После перемешивания в течение 2 часов при 20 ~ 25°C реагент фильтровали, промывали ACN (100 мл) при 0 ~ 5°C и сушили. К высушенному соединению добавляли ACN (165 мл) и смесь перемешивали при 80°C - 85°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до 30 ~ 35°C и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до 20 ~ 25°C смесь перемешивали в течение 3 часов, фильтровали и сушили ACN (100 мл), охлаждали до 0 ~ 5°C. Такой процесс повторяли дважды. К полученному твердому веществу добавляли MC (265 мл) и 1 н HCl (132 мл) и твердое вещество экстрагировали, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6,6 г указанного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85 (br, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,60 (d, J=6,8, Гц, 3H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 352,0 [M+1]; 99,6 э. и. %

Стадия 2) Получение (S)-2-(3-бромфенил)-N-(5-циклопропилтиазол-2-ил)пропанамида

Затем (S)-2-(3-бромфенил)пропановую кислоту (2,6 г, 11,35 ммоль) растворяли в DCM (113 мл, 0,1 М), добавляли оксалилхлорид (1,09 мл, 12,97 ммоль) и добавляли 2 ~ 3 капли DMF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали. Концентрированную смесь растворяли в DCM (113 мл, 0,1 М) и добавляли 5-циклопропилтиазол-2-амин (1,51 г, 10,81 ммоль). Медленно добавляли DIPEA (2,1 мл, 12,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой, сушили (MgSO₄), фильтровали и сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 0 - 60% градиент) с получением указанного соединения (2,97 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85 (br, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,05-7,04 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,00-1,94 (m,

^1H), 1,60 (d, $J=6,8$, Гц, 3H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 352,0 [M+1]

Стадия 3) Получение (S)-N-(5-циклопропилтиазол-2-ил)-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамида

К (S)-2-(3-бромфенил)-N-(5-циклопропилтиазол-2-ил)пропанамиду (2,97 г, 8,46 ммоль) и KOAc (1,66 г, 16,91 ммоль) добавляли безводный 1,4-диоксан (42 мл, 0,2 М) и реакционную смесь перемешивали и дегазировали. Затем добавляли бис(пинаколато)дифторид (2,79 г, 10,99 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (690 мг, 0,85 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 15 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 0 - 60% градиент) с получением указанного соединения (2,12 г, 63%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (br, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,02-7,01 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,62 (d, $J=7,2$, Гц, 3H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,71-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 399,0 [M+1]

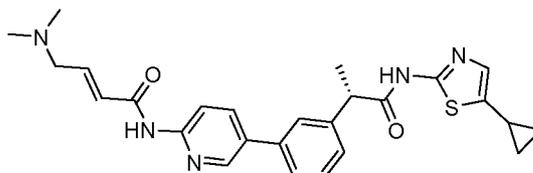
Стадия 4) Получение (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида

К (S)-N-(5-циклопропилтиазол-2-ил)-2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропанамиду (1,2 г, 3,0 ммоль), N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламиду (680 мг, 3,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,44 г, 7,5 ммоль) добавляли H₂O (15 мл) и 1,4-диоксан (45 мл), и реакционную смесь перемешивали и дегазировали. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (244 мг, 0,30 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, далее промывали солевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 50 - 100% градиент) с получением указанного соединения (474 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,47 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,44 (m, 3H), 7,33-7,31 (m,

1H), 7,05 (s, 1H), 6,50 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 419,0 [M+1]; 78 э. и. %

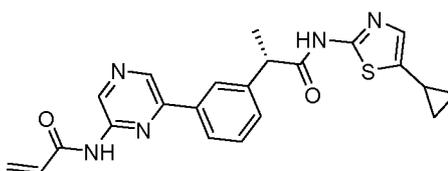
Пример 15. Синтез (S,E)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)-бут-2-енамида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,85(br, 1H), 8,74(s, 1H), 8,37-8,33(m, 2H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 3H), 7,33-7,32(m, 1H), 7,05-7,00(m, 2H), 6,15(d, J=15,6 Гц, 1H), 3,88-3,84(m, 1H), 3,13(d, J=6,0, Гц, 2H), 2,28(s, 6H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,65(d, J=6,8 Гц, 3H), 0,99-0,96(m, 2H), 0,72-0,68(m, 2H); MS (m/z): 476,0 [M+1]; 76 э. и. %

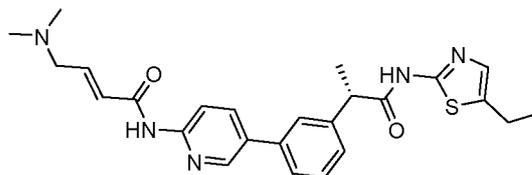
Пример 16. Синтез (S)-N-(6-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения N-(6-бромпирозин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

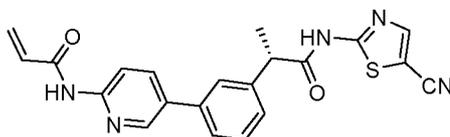
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (br, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,61-6,52 (m, 2H), 5,93 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,77-3,78 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,65 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,98-0,96 (m, 2H), 0,69-0,68 (m, 2H); MS (m/z): 420,0 [M+1]; 74 э. и. %

Пример 17. Синтез (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,46 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,05 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,49 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,23-1,17 (m, 3H); MS (m/z): 464,0 [M+1]; 80 э. и. %

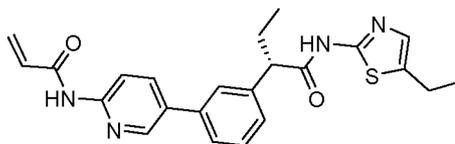
Пример 18. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 2-цианотиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,33 (dd, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,80 (dd, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 1,53 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 404,0 [M+1]; 75 э. и. %

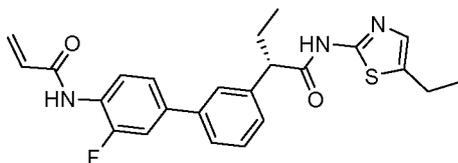
Пример 19. Синтез (S)-2-(3-(6-акриламидопиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бутанамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения (S)-2-(3-бромфенил)бутановой кислоты вместо (S)-2-(3-бромфенил)пропановой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,67 (br, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,35 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,49 (dd, $J=16,8, 0,8$ Гц, 1H), 6,31 (dd, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,82 (dd, $J=10,0, 0,8$ Гц, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,33-1,24 (m, 6H); MS (m/z): 421,0 $[\text{M}+1]$; 72 э. и. %

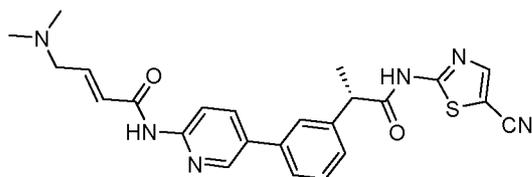
Пример 20. Синтез (S)-2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бутанамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина, применения (S)-2-(3-бромфенил)бутановой кислоты вместо (S)-2-(3-бромфенил)пропановой кислоты и применения N-(4-бром-2-фторфенил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

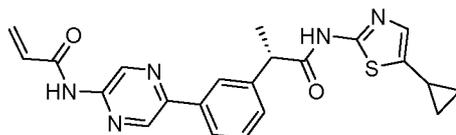
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (br, 1H), 7,53 (br, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,80-6,68 (m, 1H), 6,48 (dd, $J=16,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,83 (dd, $J=10,0, 1,2$ Гц, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 6H); MS (m/z): 438,0 $[\text{M}+1]$; 71 э. и. %

Пример 21. Синтез (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения (E)-N-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,05 (br, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,64 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,0, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,09-3,08 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,53 (d, J=7,2, 3H); MS (m/z): 461,0 [M+1]; 75 э. и. %

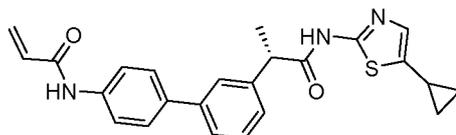
Пример 22. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения N-(5-бромпиразин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,81 (br, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,54 (dd, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 5,88 (dd, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 3,91-3,89 (m, 1H), 1,96-1,95 (m, 1H), 1,66 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,99-0,95 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H); MS (m/z): 420,0 [M+1]; 73 э. и. %

Пример 23. Синтез (S)-N-(3'-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида

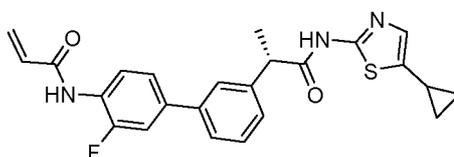


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за

исключением применения N-(4-бромфенил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,56 (br, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,46 (dd, $J=16,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J=16,8, 10,8$ Гц, 1H), 5,80 (dd, $J=10,8, 1,2$ Гц, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,66 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H); MS (m/z): 418,0 [M+1]; 78 э. и. %

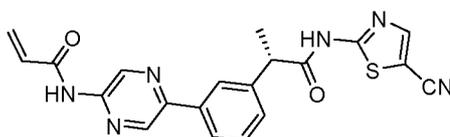
Пример 24. Синтез (S)-N-(3'-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения N-(4-бром-2-фторфенил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,26 (s, 1H), 8,49 (br, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,48 (dd, $J=16,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,84 (dd, $J=10,0, 1,2$ Гц, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,66 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,98-0,95 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 2H); MS (m/z): 436,0 [M+1]; 72 э. и. %

Пример 25. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламида

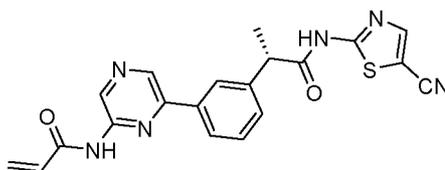


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(5-бромпиразин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,65 (dd, $J=4,8, 1,6$ Гц, 1H), 9,42 (br, 1H), 8,65 (dd, $J=10,0, 1,6$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,54-7,50

(m, 1H), 7,38 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=16,8, 0,8 Гц, 1H), 6,31 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 5,91 (dd, J=10,0, 0,8 Гц, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 1,70 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 405,0 [M+1]; 72 э. и. %

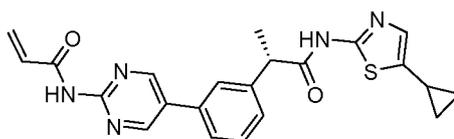
Пример 26. Синтез (S)-N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения N-(6-бромпиразин-2-ил)акрил-амида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,58 (s, 1H), 9,46 (br, 1H), 8,78 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=16,8, 0,8 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 5,93 (dd, J=10,0, 0,8 Гц, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 1,69 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 405,0 [M+1]; 75 э. и. %

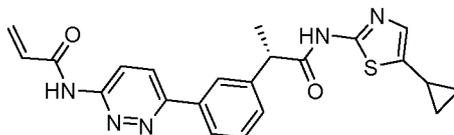
Пример 27. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиримидин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения N-(5-бромпиримидин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 16,8 Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (dd, J = 17,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,81 (dd, J = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,62-0,60 (m, 2H); MS (m/z): 420,0 [M+1]; 77 э. и. %

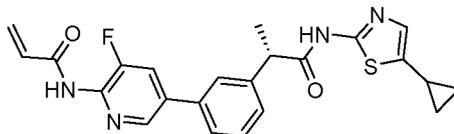
Пример 28. Синтез (S)-N-(6-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,64 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 8,73 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 4,90-4,88 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,60 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,03-0,98 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H); MS (m/z): 420,0 [M+1]; 78 э. и. %

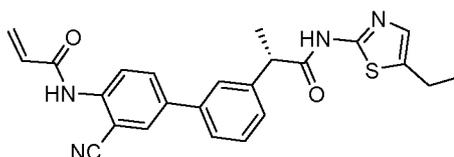
Пример 29. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения N-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,88 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 2H); MS (m/z): 437,0 [M+1]; 78 э. и. %

Пример 30. Синтез (S)-N-(3-циано-3'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламида

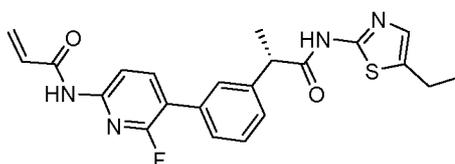


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амина вместо 5-

циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(4-бром-2-цианофенил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,11 (br, 1H), 8,61 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 3H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,52 (dd, $J=16,8, 0,8$ Гц, 1H), 6,34 (dd, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J=10,0, 0,8$ Гц, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,67 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,31-1,27 (m, 3H); MS (m/z): 431,0 [M+1]; 73 э. и. %

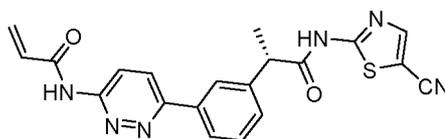
Пример 31. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-6-фторпиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,13 (dd, $J = 10,0$ Гц, 8,0 Гц, 1H) 7,61 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,59 (dd, $J = 16,8$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,35 (dd, $J = 17,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,84 (dd, $J = 10,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,02 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,71 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 425,0 [M+1]; 78 э. и. %

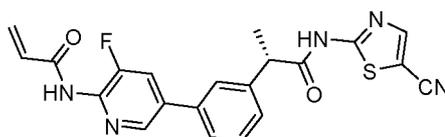
Пример 32. Синтез (S)-N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,28 (br, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,70 (dd, $J=9,6, 4,8$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=4,0$, 1H), 7,91 (d, $J=9,2$, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 6,58 (d, $J=17,2$, 1H), 6,43 (dd, $J=17,2, 10,0$ Гц, 1H), 5,96 (d, $J=10,0$, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 1,62 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (m/z): 405,0 $[\text{M}+1]$; 75 э. и. %

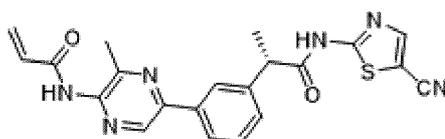
Пример 33. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения N-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,66 (br, 1H), 8,30-8,29 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (dd, $J=10,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 2H), 5,90-5,87 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 1,69 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 422,0 $[\text{M}+1]$; 75 э. и. %

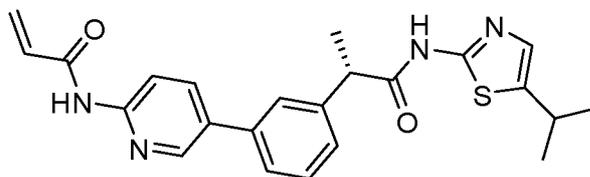
Пример 34. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-метилпиразин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения N-(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 17,0$ Гц, 10,4 Гц, 1H), 6,32 (dd, $J = 17,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,84 (dd, $J = 10,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 419,0 $[\text{M}+1]$; 78 э. и. %

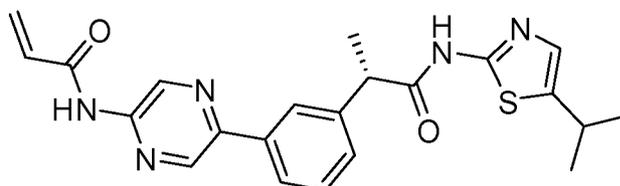
Пример 35. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-изопропилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 16,8$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,34 (dd, $J = 16,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,81 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,03 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); MS (m/z): 421,0 [M+1]; 73э. и. %

Пример 36. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)акриламида

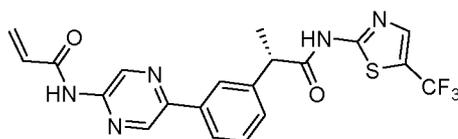


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-изопропилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения N-(5-бромпирозин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 16,8$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 17,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,88 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,12 -4,05 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); MS (m/z): 422,0 [M+1]; 72 э. и. %

Пример 37. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-

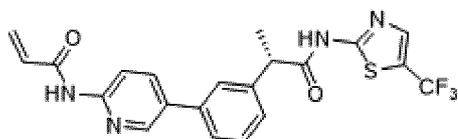
ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения N-(5-бромпиразин-2-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,66 (dd, $J=4,0, 1,2$ Гц, 1H), 9,15 (br, 1H), 8,64 (dd, $J=14,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,14 (br, 1H), 8,00-7,99 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,69 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$, 1H), 6,55 (dd, $J=16,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,32 (dd, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J=10,0, 1,2$ Гц, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 1,70 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 448,0 [M+1]; 70 э. и. %

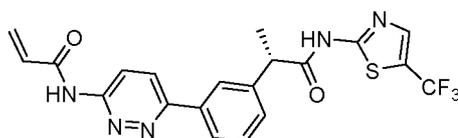
Пример 38. Синтез (S)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,8$, 1H), 8,30 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,50 (dd, $J=16,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J=16,8, 10,0$ Гц, 1H), 5,85 (dd, $J=10,0, 1,2$ Гц, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 1,68 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 447,0 [M+1]; 69 э. и. %

Пример 39. Синтез (S)-N-(6-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламида

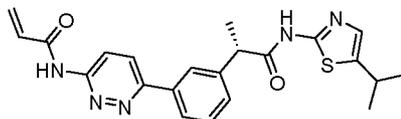


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за

исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,75 (br, 1H), 11,16 (br, 1H), 8,76 (d, $J=9,6$, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,2$, 1H), 7,76 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,52-7,51 (m, 1H), 6,58 (dd, $J=16,8$, 1,2 Гц, 1H), 6,46 (dd, $J=16,8$, 10,0 Гц, 1H), 5,95 (dd, $J=10,0$, 1,2 Гц, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 1,63 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 448,0 [M+1]; 68 э. и. %

Пример 40. Синтез (S)-N-(6-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-изопропилтиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,70 (dd, $J = 16,8$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 17,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,88 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); MS (m/z): 422,0 [M+1]; 70 э. и. %

Пример 41. Синтез N-(5'-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламида

фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 10 - 100% градиент) с получением указанного соединения (2,27 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H); MS (m/z): 338,0 [M+1]

Стадия 3) Получение 2-(6'-амино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамида

К 2-(5-бромпиридин-3-ил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамиду (100 мг, 0,29 ммоль) и Cs_2CO_3 (815 мг, 2,5 ммоль) добавляли H_2O (0,7 мл) и 1,4-диоксан (2 мл), и реакционную смесь перемешивали и дегазировали. Затем к ней добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (24 мг, 0,03 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, далее промывали солевым раствором, затем сушили (MgSO_4), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 50 - 100% градиент) с получением указанного соединения (21 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 5,1$ Гц, 3H); MS (m/z): 351,0 [M+1]

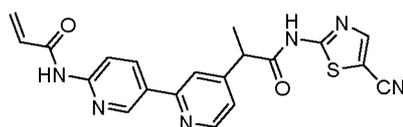
Стадия 4) Получение N-(5'-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламида

К 2-(6'-амино-[3,3'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамиду (20 мг, 0,057 ммоль) добавляли THF, а затем добавляли DIPEA (30 мкл, 0,17 ммоль), и медленно добавляли акрилоилхлорид (4,6 мкл, 0,057 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем

разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной TLC (МС: MeOH = 15: 1) с получением указанного соединения (1,3 мг, 6%) в виде белого твердого вещества.

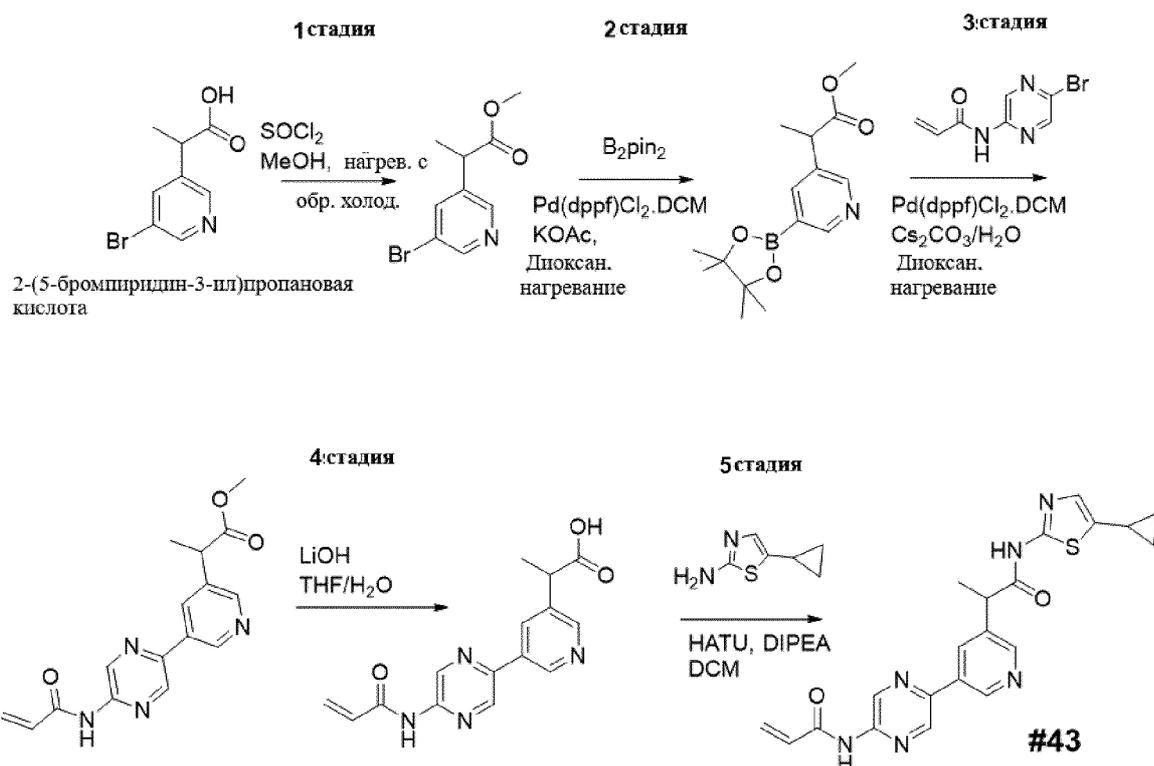
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,21-8,18 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 16,8 Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 16,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,81 (dd, J = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,04 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 405,0 [M+1]

Пример 42. Синтез N-(4-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 41, за исключением применения 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты вместо 2-(2-бромпиридин-4-ил)уксусной кислоты. MS (m/z): 405,0 [M+1]

Пример 43. Синтез N-(5-(5-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



Стадия 1) Получение метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)пропаноата

К 2-(5-бромпиридин-3-ил)пропановой кислоте (1,5 г, 6,548 ммоль) добавляли MeOH (40 мл, 0,15 M) и медленно добавляли SOCl_2 . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , затем сушили (MgSO_4), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (MC/MeOH 5 - 10% градиент) с получением указанного соединения (1,27 г, 79%).

Стадия 2) Получение метил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)пропаноата

К метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)пропаноату (200 мг, 0,819 ммоль) и KOAc (196 мг, 2,047 ммоль) добавляли безводный 1,4-диоксан (4 мл, 0,2 M), и реакционную смесь перемешивали и дегазировали. Добавляли бис(пинаколато)диборон (250 мг, 0,983 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (33 мг,

0,041 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 2 часов. Такую смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целит и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного указанного соединения в виде черного масла.

MS (m/z): 210,0 [M+1]

Стадия 3) Получение метил-2-(5-(5-акриламидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)пропаноата

К метил-2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)пропаноату (неочищенному, 0,819 ммоль), N-(5-бромпиразин-2-ил)акриламиду (143 мг, 0,63 ммоль) и Cs₂CO₃ (513 мг, 1,57 ммоль) добавляли H₂O (3 мл) и 1,4-диоксан (9 мл), и реакционную смесь перемешивали и дегазировали. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (51 мг, 0,082 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 1,5 часа. Такую смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, далее промывали солевым раствором, затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колонки Combi-flash (EA/Hex 50 - 100% градиент) с получением указанного соединения (116 мг, 45%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,56 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 6,34 (dd, J = 17,2 Гц, 10,4 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,86 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 312,0 [M+1]

Стадия 4) Получение 2-(5-(5-акриламидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)пропановой кислоты

К метил-2-(5-(5-акриламидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)пропаноату (116 мг, 0,373 ммоль) добавляли THF (2,7 мл), а затем добавляли раствор LiOH (18 мг, 0,75 ммоль) в H₂O (0,9 мл). Такую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли EtOAc, промывали водой, дополнительно промывали 1 н HCl и трижды экстрагировали EA. Экстракты затем сушили (MgSO₄), фильтровали, а затем сушили при

пониженном давлении с получением указанного соединения (80 мг, 72%) в виде твердого вещества абрикосового цвета.

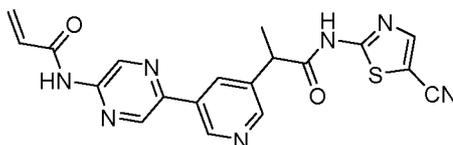
MS (m/z): 298,0 [M+1]

Стадия 5) Получение N-(5-(5-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламида

Затем 2-(5-(5-акриламидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)пропановую кислоту (15 мг, 0,05 ммоль) и 5-циклопропилтиазол-2-амин (7 мг, 0,05 ммоль) растворяли в DCM (0,5 мл, 0,1 М), а затем добавляли DIPEA (26 мкл, 0,15 моль). Добавляли HATU (21 мг, 0,06 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре, а затем с перемешиванием при комнатной температуре в течение 20 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, а затем сушили при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной TLC (МС: MeOH = 20:1) с получением указанного соединения (4,5 мг, 21%) в виде грязно-белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,23 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 17,2 Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 17,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,95-0,92 (m, 2H), 0,63-0,61 (m, 2H); MS (m/z): 421,0 [M+1]

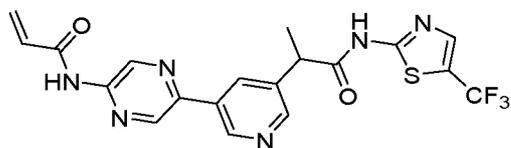
Пример 44. Синтез N-(5-(5-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,27 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 17,2 Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 17,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 406,0 [M+1]

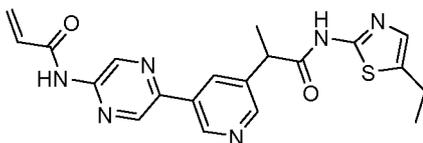
Пример 45. Синтез N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 17,2$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J = 17,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H) 4,19 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 449,0 [M+1]

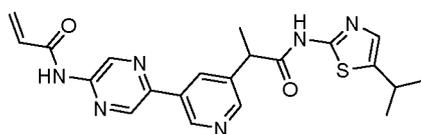
Пример 46. Синтез N-(5-(5-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-этилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 17,2$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J = 17,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 2,72 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,18 (t, $J = 8,8$ Гц, 3H); MS (m/z): 409,0 [M+1]

Пример 47. Синтез N-(5-(5-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида

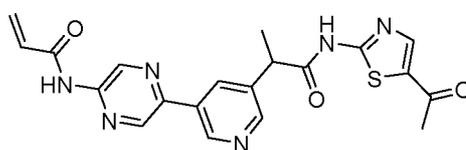


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за

исключением применения 5-изопропилтиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 17,2$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J = 17,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,12 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); MS (m/z): 423,0 [M+1]

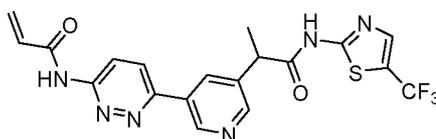
Пример 48. Синтез N-(5-(5-(1-((5-ацетилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 1-(2-аминотиазол-5-ил)этан-1-она вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 17,2$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J = 17,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 423,0 [M+1]

Пример 49. Синтез N-(6-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)акриламида

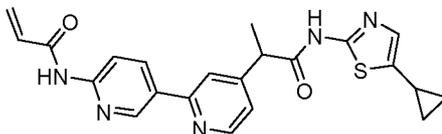


Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина и применения N-(6-бромпиридазин-3-ил)акриламида вместо N-(5-бромпирозин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,53 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,70 (dd, $J = 16,8$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J = 16,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,90 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,22 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H); MS (m/z):

449,0 [M+1]

Пример 50. Синтез N-(4-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 2-(2-бромпиридин-4-ил)уксусной кислоты вместо 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,32 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 17,2 Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,35 (dd, J = 17,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,82 (dd, J = 10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96-0,91 (m, 2H), 0,64-0,61 (m, 2H); MS (m/z): 420,0 [M+1]

Пример 51. Синтез (R)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида

Только R-форму отделяли от соединения примера 45 с применением хиральной колонки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 12,9 Гц, 7,5 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 12,9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 7,5 Гц, 1,5 Гц, 1H), 4,19 (q, J = 5,4 Гц, 1H), 1,59 (d, J = 5,4 Гц, 3H); MS (m/z): 449,0 [M+1]

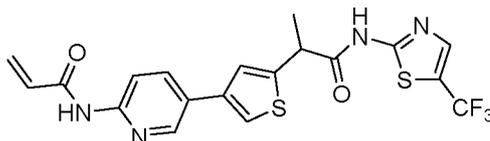
Пример 52. Синтез (S)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида

Только S-форму отделяли от соединения примера 45 с применением хиральной колонки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 12,9 Гц, 7,5 Гц,

1H), 6,40 (dd, J = 12,9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 7,5 Гц, 1,5 Гц, 1H) 4,19 (q, J = 5,4 Гц, 1H), 1,59 (d, J = 5,4 Гц, 3H); MS (m/z): 449,0 [M+1]

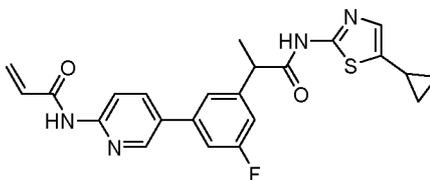
Пример 53. Синтез N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 41, за исключением применения 2-(4-бромтиофен-2-ил)уксусной кислоты вместо 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты и применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амина вместо 5-цианотиазол-2-амина.

MS (m/z): 453,0 [M+1]

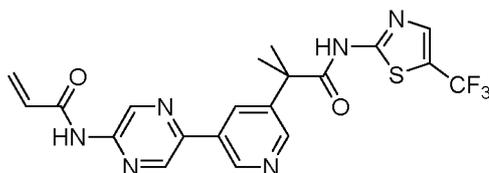
Пример 54. Синтез N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-5-фторфенил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 1, за исключением применения 5-циклопропилтиазол-2-амина вместо 5-метилтиазол-2-амина и применения 2-(3-бром-5-фторфенил)уксусной кислоты вместо 2-(3-бромфенил)уксусной кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,64 (dd, J=16,0 Гц, 9,6 Гц, 1H), 6,34 (d, J=16,0 Гц, 1H), 5,81 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,49 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,62-0,61 (m, 2H); MS (m/z): 437,0 [M+1]

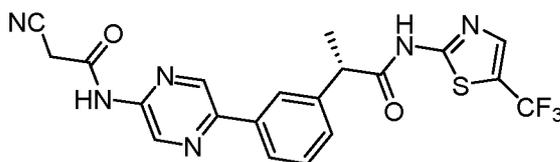
Пример 55. Синтез N-(5-(5-(2-метил-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-метилпропановой кислоты вместо 2-(5-бромпиридин-3-ил)пропановой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,37 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,66 (dd, $J = 16,0$ Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, $J = 16,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 5,89 (dd, $J = 10,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 1,71 (s, 6H); MS (m/z): 463,0 [M+1]

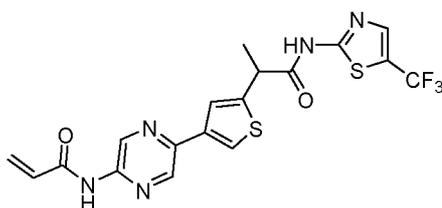
Пример 56. Синтез (S)-2-(3-(5-(2-цианоацетида)пирозин-2-ил)фенил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(5-бромпиридин-2-ил)-2-цианоацетида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,49 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,69 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,70 (d, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 461,0 [M+1].

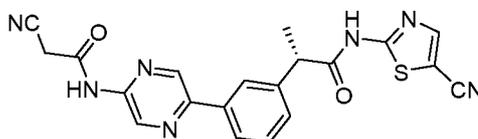
Пример 57. Синтез N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)тиофен-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-(трифторметил)тиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения 2-(4-бромтиофен-2-ил)уксусной кислоты вместо 2-(5-бромпиридин-3-ил)пропановой кислоты.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,63 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,36 (dd, J=16,8, 1,8 Гц, 1H), 5,85 (dd, J=10,0, 1,8 Гц, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 1,68 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 454,0 [M+1]

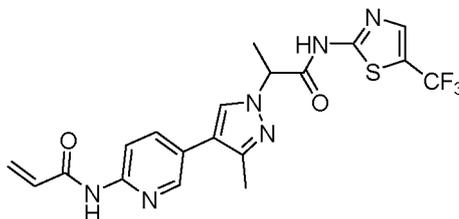
Пример 58. Синтез (S)-2-(3-(5-(2-цианоацетида)пирозин-2-ил) фенил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 14, за исключением применения 5-цианотиазол-2-амин вместо 5-циклопропилтиазол-2-амин и применения N-(5-бромпиразин-2-ил)-2-цианоацетида вместо N-(5-бромпиридин-2-ил)акриламида.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 1,53 (dd, J = 6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 418,1 [M+1]

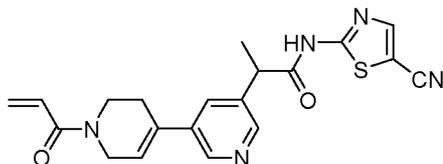
Пример 59. Синтез N-(5-(3-метил-1-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)пиридин-2-ил)акриламида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 41, за исключением применения 5-(трифтор)тиазоламина вместо 5-цианотиазоламина и применения 2-(4-бром-3-метил-1H-пирозол-1-ил)уксусной кислоты вместо 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусной кислоты.

MS (m/z): 451,0 [M+1]

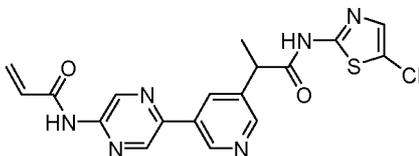
Пример 60. Синтез 2-(1'-акрилоил-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамида



Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 41, за исключением применения трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата вместо 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,95-6,75 (m, 1H), 6,30-6,27 (m, 1H), 6,15 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 5,72 (dd, J = 10,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 3H), 1,52 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 394,0 [M+1]

Пример 61. Синтез N-(5-(5-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пирозин-2-ил)акриламида



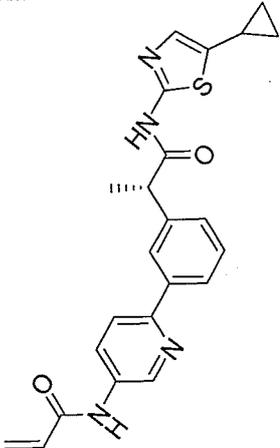
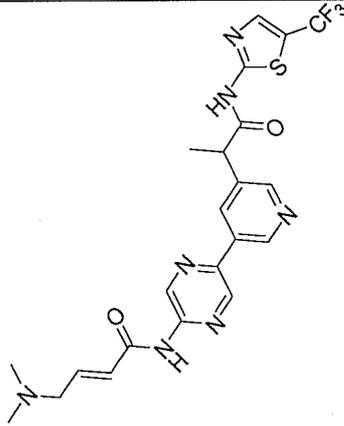
Указанное соединение получали тем же способом, что и в примере 43, за исключением применения 5-хлортиазол-2-амина вместо 5-циклопропилтиазол-2-амина.

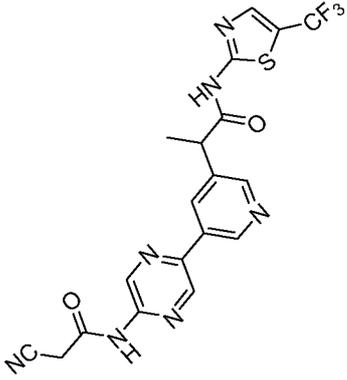
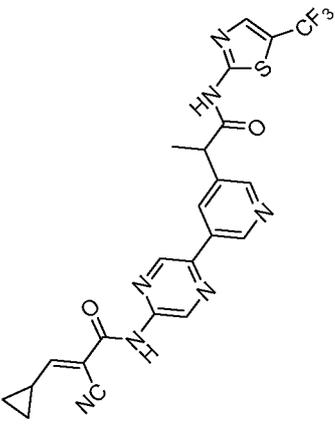
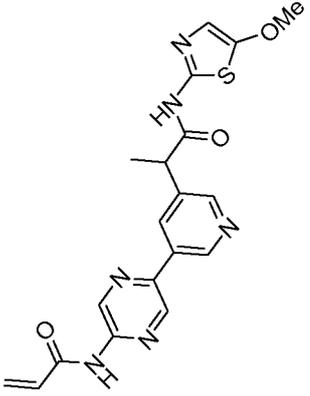
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,55 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,13 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 17,2 Гц, 7,5 Гц, 1H), 6,40 (dd, J = 16,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 1,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H); MS (m/z): 415,5 [M+1]

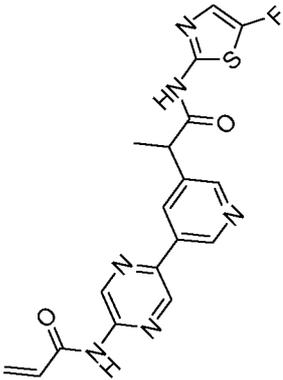
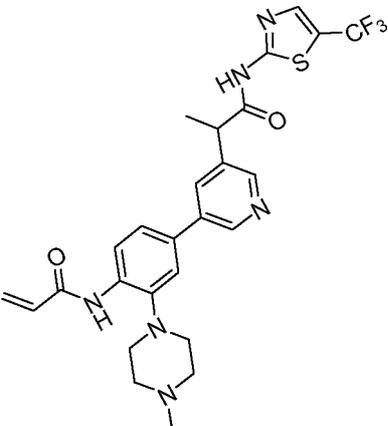
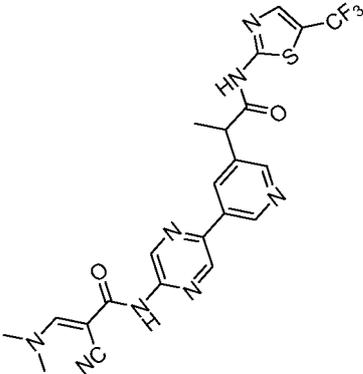
Примеры 62-149.

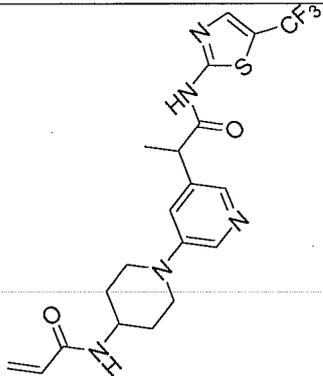
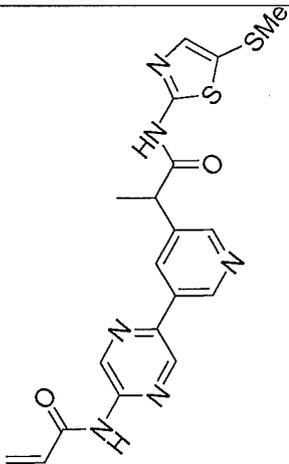
Соединения следующих примеров 62-149 получали согласно реакции, описанной в примере, показанном в таблице 1 ниже, и их ЯМР результаты показаны в таблице 1.

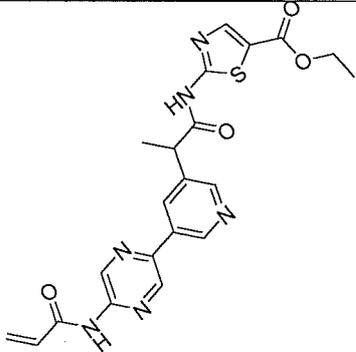
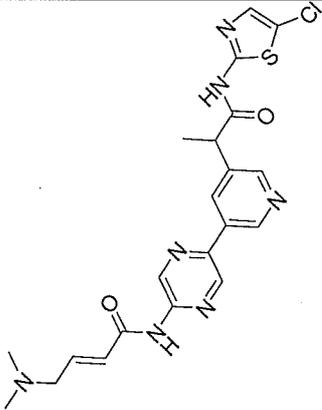
[Таблица 1]

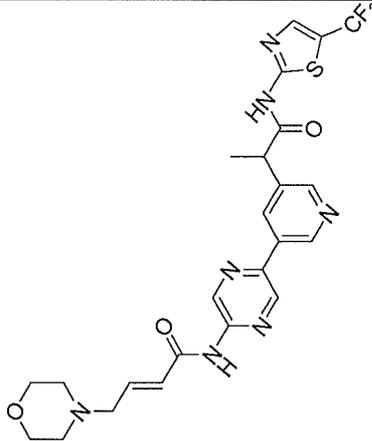
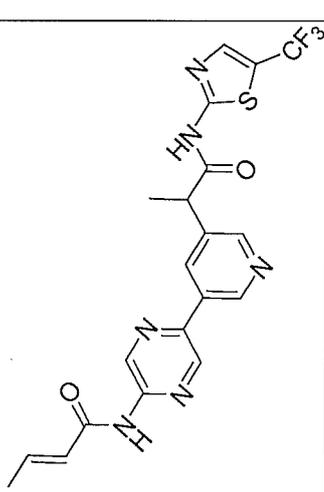
| Пример | Структура | ¹ H ЯМР | № примера |
|--------|---|---|-----------|
| 62 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,16 (brs, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 16,8 Гц, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (dd, J = 16,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,83 (dd, J = 10,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H); MS (m/z): 419,0 [M+1]; 75 э. и. % | Пример 14 |
| 63 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 13,02 (brs, 1H), 11,09 (s, 1H), 9,54 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,12 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (t, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,89 (dt, J=15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,18 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,58 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 506,0 [M+1] | Пример 43 |

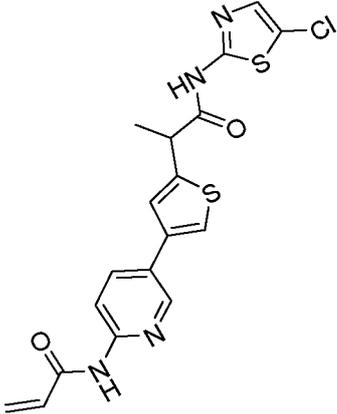
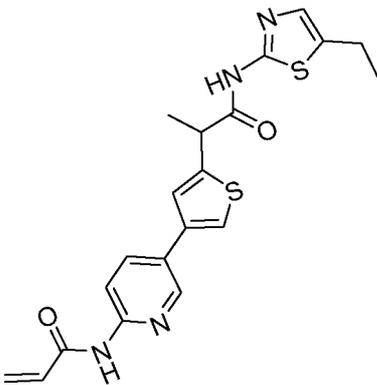
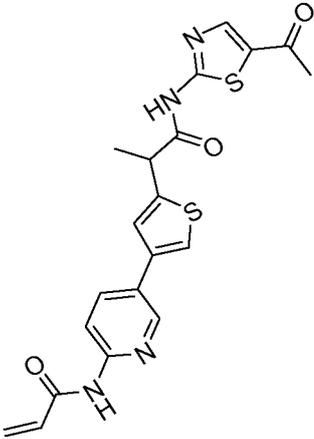
| | | | |
|----|---|--|-----------|
| 64 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,06 (br, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,14 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 1,58 (d, J = 7,2 Гц, 1H); MS (m/z): 463,0 [M+1] | Пример 41 |
| 65 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,01 (br, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,36 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,00(m, 1H), 1,59 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 1,33(m, 1H), 1,07(m, 1H); MS (m/z): 514,0 [M+1] | Пример 41 |
| 66 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,55 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,14 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,66 (dd, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,90 (dd, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 4,09 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,54 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 411,0 [M+1] | Пример 43 |

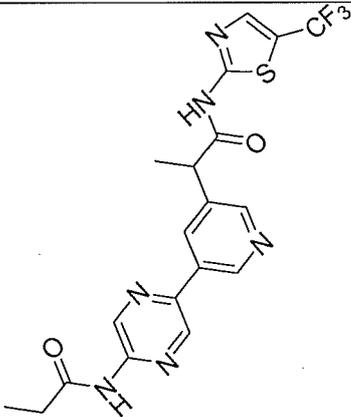
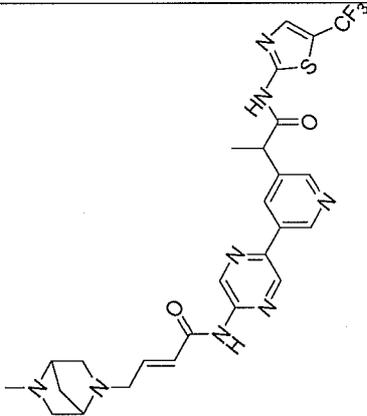
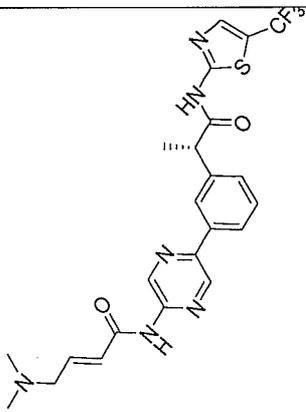
| | | | |
|----|---|---|-----------|
| 67 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 9,55 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,45-8,44 (m, 1H), 6,66 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (dd, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 4,11 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,56 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 399,0 [M+1] | Пример 43 |
| 68 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 16,8 Гц, 10,4 Гц, 1H), 6,27 (dd, J = 16,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,79 (dd, J = 10,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,04- 3,97 (m, 1H), 2,92 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,58-2,55 (m, 4H) 2,27 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 545,0 [M+1] | Пример 1 |
| 69 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,10 (br, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,35 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,08 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,00(s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,32(s, 6H), 1,58 (d, J = 7,2 | Пример 41 |

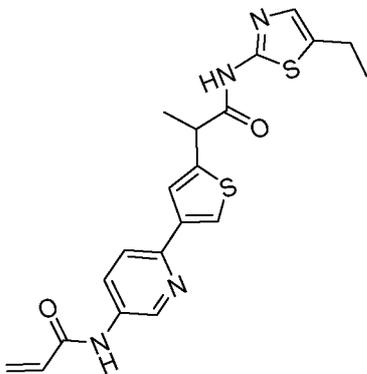
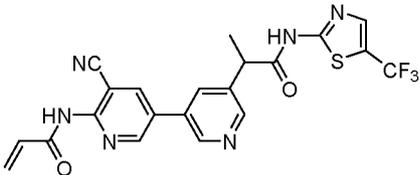
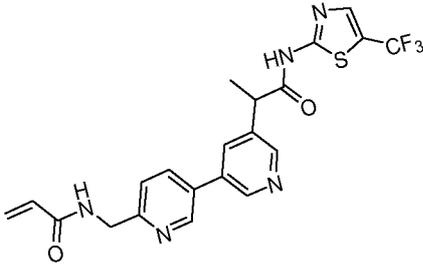
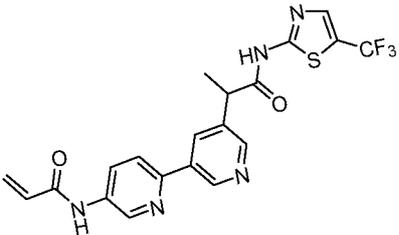
| | | | |
|----|---|---|-----------|
| | | Гц, 1H); MS (m/z): 517,0 [M+1] | |
| 70 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,95 (s, 1H), 8,22 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,30- 7,29 (m, 1H), 6,21 (dd, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,09 (dd, J=17,2, 2,4 Гц, 1H), 5,59 (dd, J=10,0, 2,4 Гц, 1H), 3,99 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,86-3,38 (m, 2H), 3,74- 3,71 (m, 3H), 2,92-2,86 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,49 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 454,0 [M+1] | Пример 41 |
| 71 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,58 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,55 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 9,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,66 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (dd, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 4,15 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,56 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS | Пример 43 |

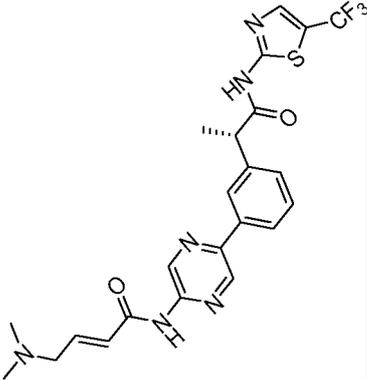
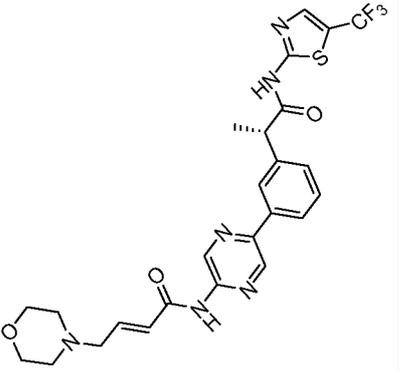
| | | | |
|----|---|--|-----------|
| | | (m/z): 427,0 [M+1] | |
| 72 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,94 (s, 1H), 11,21(s, 1H), 9,55 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,65 (dd, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (dd, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 4,26 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,19 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,58 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,28 (t, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 453,0 [M+1] | Пример 43 |
| 73 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д12,71 (brs, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,54 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,12 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,89 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,15 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,57 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 472,5 [M+1] | Пример 1 |

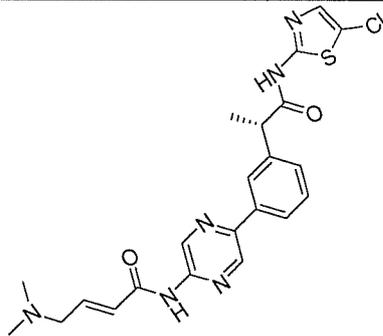
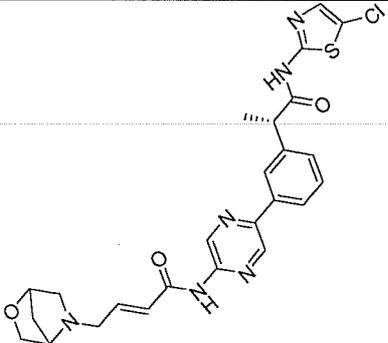
| | | | |
|----|--|---|----------|
| 74 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 13,06 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,53 (d, J = 1,2 Гц, 1H), m 9,21 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,12 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,89 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,20 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,63- 3,58 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,43-2,36 (m, 4H), 1,59 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 548,0 [M+1] | Пример 1 |
| 75 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 13,06 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,53 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,12 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,35 (dd, J = 16,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,20 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,90 (dd, J = 6,8 Гц, 1,2 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 463,0 [M+1] | Пример 1 |

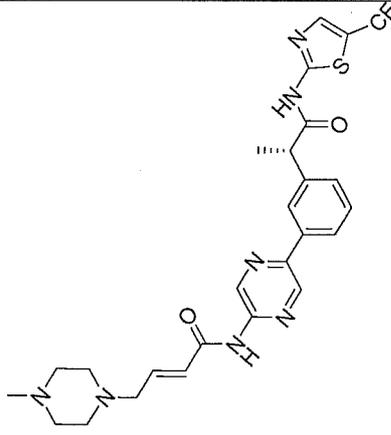
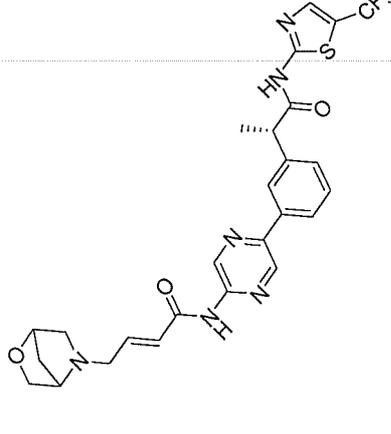
| | | | |
|----|---|---|-----------|
| 76 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,70 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,54- 7,52 (m, 2H), 6,63 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (dd, J=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,80 (dd, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 4,32 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,56 (d, J=19,2 Гц, 3H); MS (m/z): 419,5 [M+1] | Пример 41 |
| 77 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,63 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (dd, J=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,80 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 4,30 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,74 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 413,0 [M+1] | Пример 41 |
| 78 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,89 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,70 (dd, J=2,4, 0,4 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 0,4 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), | Пример 41 |

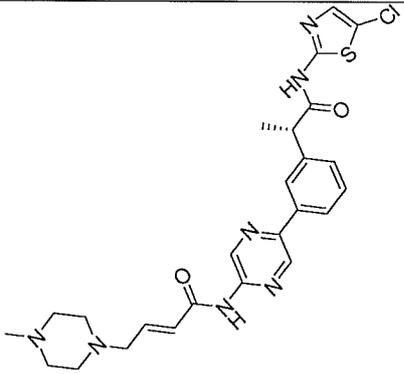
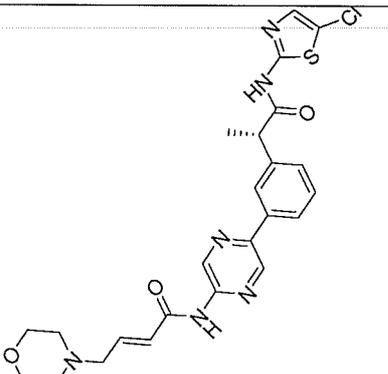
| | | | |
|----|---|---|-----------|
| | | 6,32 (dd, J=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,80 (dd, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 4,36 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 427,0 [M+1] | |
| 79 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 13,05 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,45 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,19 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,10 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (d J = 1,2 Гц, 1H), 4,18 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,48 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,11 (t, J = 7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 451,0 [M+1] | Пример 1 |
| 80 |  | MS (m/z): 573,0 [M+1] | Пример 1 |
| 81 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д13,01 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (dt, J = 7,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,88 (dt, J = 15,6 Гц, 2,0Гц, 1H), 6,48 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Гц, | Пример 14 |

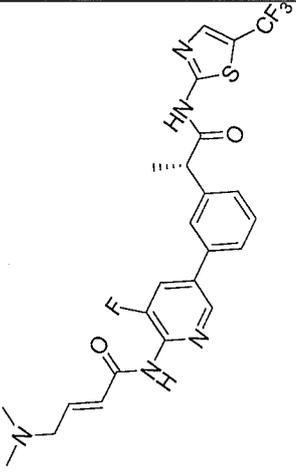
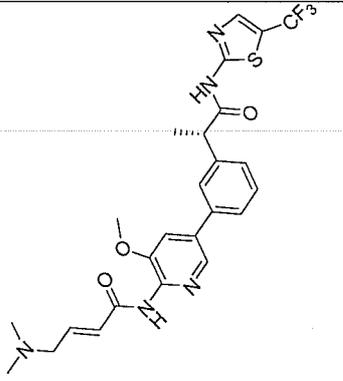
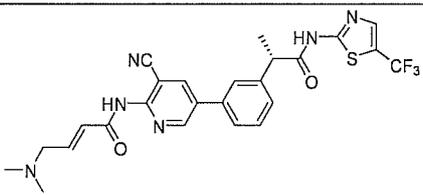
| | | | |
|----|---|---|-----------|
| | | 2H), 1,46 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,20 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 400,0 [M+1] | |
| 87 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,25 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,46 (dd, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,30 (dd, J=17,2, 2,0 Гц, 1H), 5,82 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 4,29 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,60 (q, J=7,6 Гц, 3H), 1,53 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,21 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 413,0 [M+1] | Пример 43 |
| 88 |  | MS (m/z): 473,0 [M+1] | Пример 1 |
| 89 |  | MS (m/z): 462,0 [M+1] | Пример 1 |
| 90 |  | MS (m/z): 448,0 [M+1] | Пример 1 |

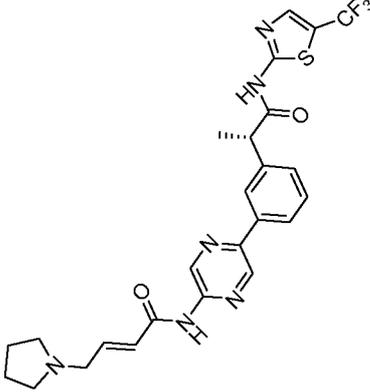
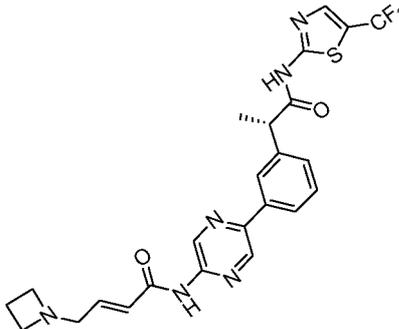
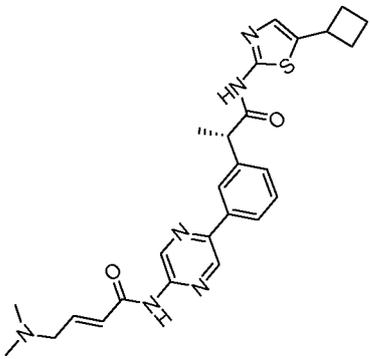
| | | | |
|----|--|--|-----------|
| 91 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,00 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,51 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,87 (dt, J = 15,6 Гц, 5,6 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,08 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,53 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 505,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 92 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 15,6 Гц, 5,6 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,61 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 3,15 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,43-2,38 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 547,0 [M+1]; 72 э. и. % | Пример 14 |

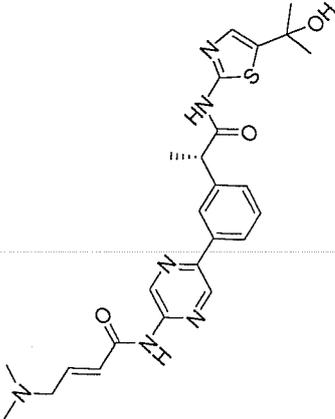
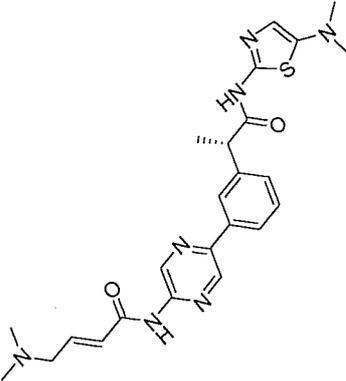
| | | | |
|----|--|---|-----------|
| 93 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,60 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,56- 7,44 (m, 3H), 6,88 (dt, J=15,2, 6,0 Гц, 1H), 6,48 (d, J=18,8 Гц, 1H), 4,09 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,08 (d, J=4,4 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,52 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 471,5 [M+1]; 75 э. и. % | Пример 14 |
| 94 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,60 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,51- 7,44 (m, 3H), 6,89 (dt, J=15,6, 4,8 Гц, 1H), 6,52 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,86 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,54 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,40-3,36 (m, 3H), 2,78 (dd, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 1,77 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 526,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |

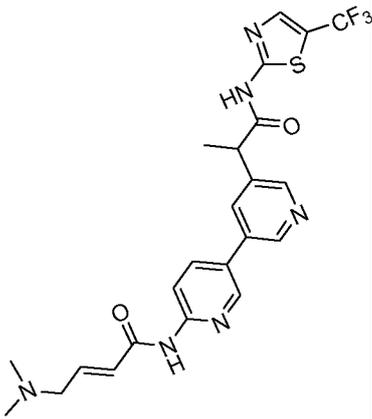
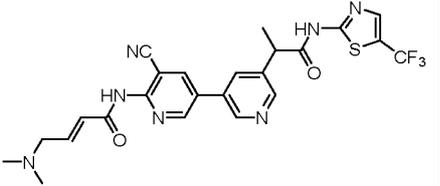
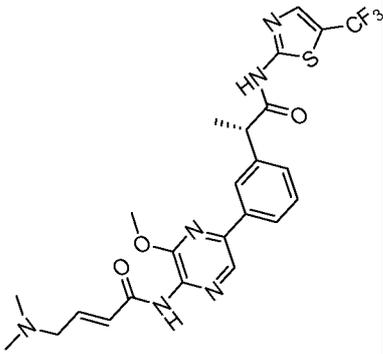
| | | | |
|----|--|--|-----------|
| 95 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 13,00 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,49 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,86 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,14 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,50-2,30 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 560,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 96 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 13,01 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,89 (dt, J = 15,2 Гц, 4,8 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,17 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,78 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,50-2,48 (m, 1H), 1,77 (d, J = 6,4 Гц, 1H); MS (m/z): 559,0 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |

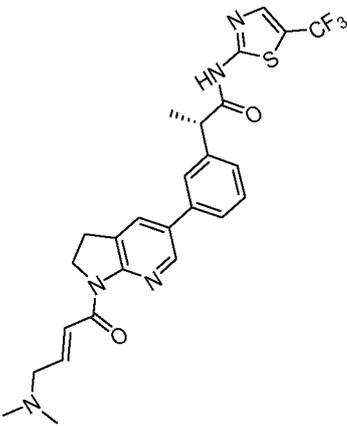
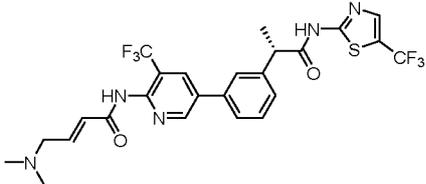
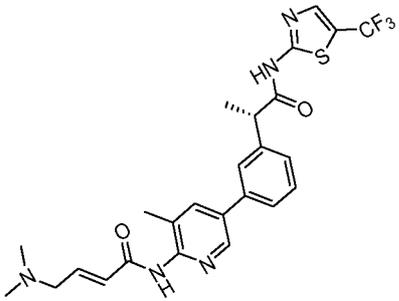
| | | | |
|----|--|---|-----------|
| 97 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,61 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (dt, J=6,0, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,86 (dt, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 6,49 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,09 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,14 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,41-2,36 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,52 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 527,0 [M+1]; 73 э. и. % | Пример 14 |
| 98 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,61 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (dt, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 6,87 (dt, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 6,51 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,09 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,61 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,15 (dd, J=6,0, 1,2 Гц, 1H), 2,41 (t, J=4,8 Гц, 4H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 514,0 [M+1]; 73 э. и. % | Пример 14 |

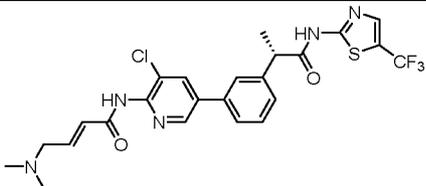
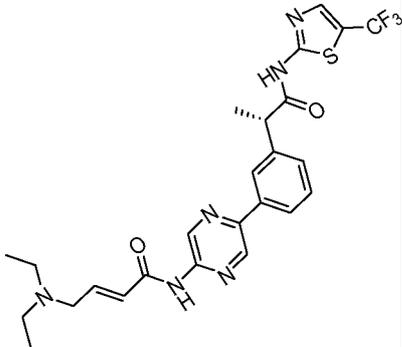
| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 99 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 10,40 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 11,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,15-7,98 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 -7,40 (m, 2H), 6,80 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 15,6 Гц, 1H) 4,07-4,02 (m, 1H), 3,08 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 12,19 (s, 6H), 1,53 (d, J = 6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 522,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 100 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 9,88 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 6,72 (dt, J = 15,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,05 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,53 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 534,0 [M+1]; 71 э. и. % | Пример 14 |
| 101 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,91 (brs, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,40 (dt, J = 15,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,12 (dd, J = 6,0 Гц, 1,2 Гц, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 529,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |

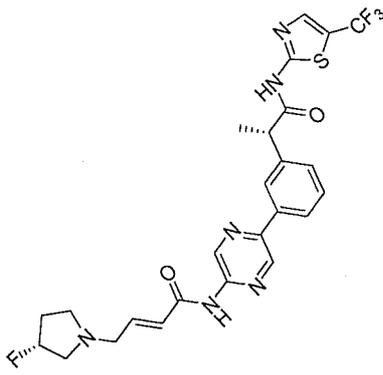
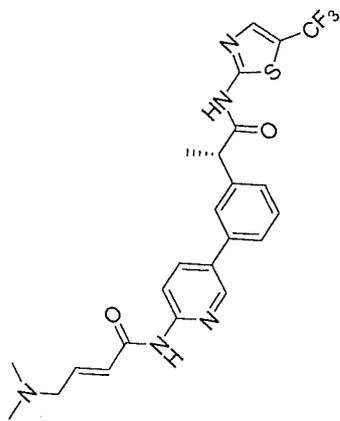
| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 102 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 6,92 (dt, J = 15,2 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,40-3,30 (m, 4H), 3,26 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,53 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 531,0 [M+1]; 71 э. и. % | Пример 14 |
| 103 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (s, 1H), 9,49 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,99 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,81-6,75 (m, 1H), 6,44 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 6H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 517,0 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |
| 104 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,00 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,98 (dt, J=7,2, 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,15 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,88 (dt, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 6,48 (dt, J=15,6, 1,6 Гц, 1H), 4,07 (q, J=6,8 Гц, | Пример 14 |

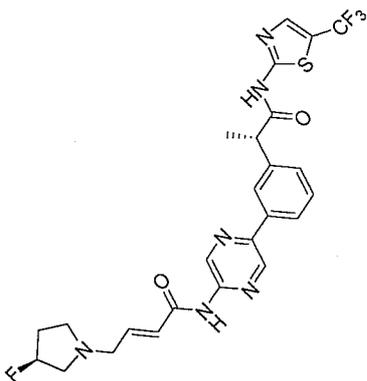
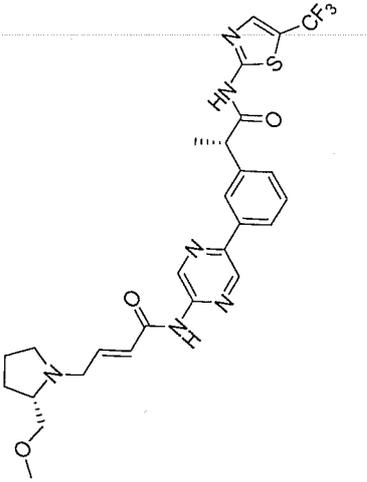
| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| | | 1H), 3,63 (квинт., J=8,4 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=6,4, 1,6 Гц, 2H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 491,0 [M+1]; 72 э. и. % | |
| 105 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) д 10,51 (s, 1H), 9,59-9,58 (m, 1H), 8,57-8,39 (m, 2H), 7,95-7,76 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,18 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,93 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,16 (dd, J=5,6, 1,2 Гц, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,67-1,65 (m, 9H); MS (m/z): 495,0 [M+1]; 66 э. и. % | Пример 14 |
| 106 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 11,91 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,88 (dt, J=15,2, 6,0 Гц, 1H), 6,48 (d, J=15,2 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,08 (d, J=5,2 Гц, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,19 (s, 6H), 1,48 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 480,0 [M+1]; 66 э. и. % | Пример 14 |

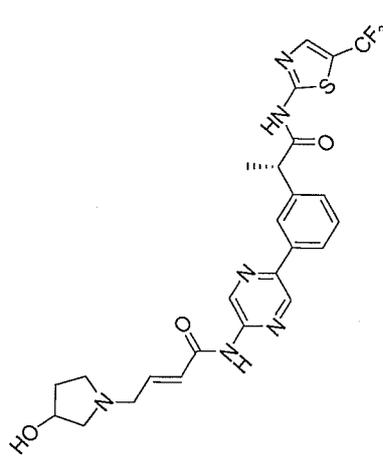
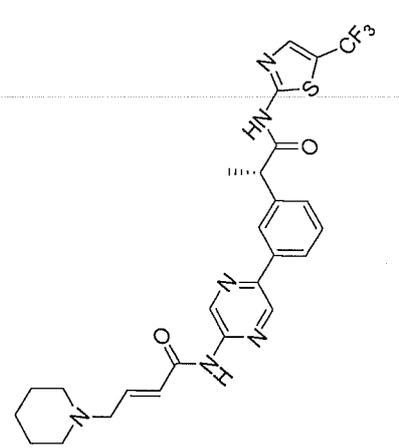
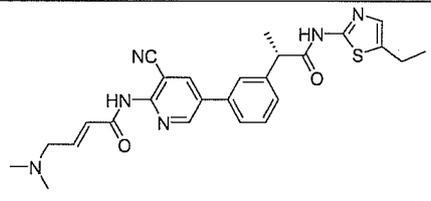
| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| 107 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 6,16 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,93 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 6,0 Гц, 1,6 Гц, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,72 (d, J = 6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 505,0 [M+1] | Пример 1 |
| 108 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,24 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,92 (dt, J = 15,6 Гц, 5,6 Гц, 1H), 6,41 (dt, J = 15,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,15 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 3,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,62 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 530,0 [M+1] | Пример 1 |
| 109 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 2H), 8,01 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,77 (dt, J=15,6, 6,0 Гц, 1H), 6,41 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,14 (q, J=6,8 | Пример 14 |

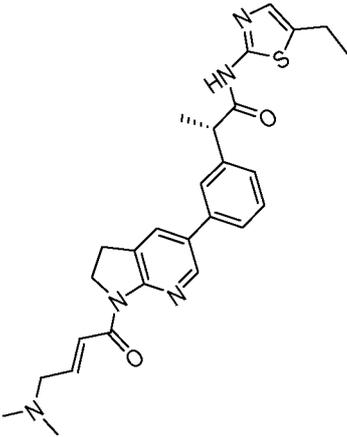
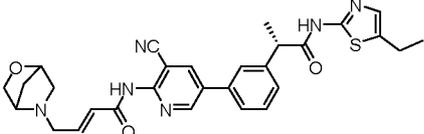
| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| | | Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,07 (dd, J=6,0, 1,2 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,54 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 535,0 [M+1]; 68 э. и. % | |
| 110 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 4,12-4,02 (m, 3H), 3,13-3,11 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 530,0 [M+1]; 69 э. и. % | Пример 14 |
| 111 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,08-7,70 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,32 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,08 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,52 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 572,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 112 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 15,6 Гц, 1H), | Пример 14 |

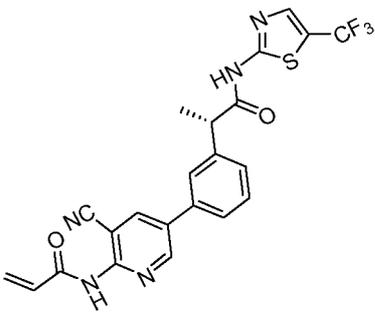
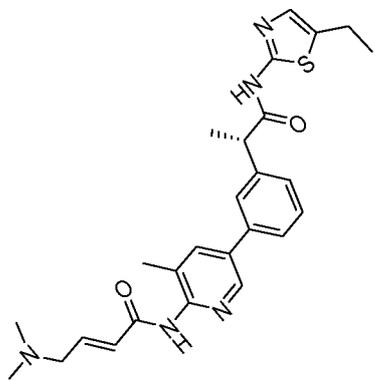
| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| | | 4,11 (q, J = 5,2 Гц, 1H), 3,07 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,52 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 518,0 [M+1]; 70 э. и. % | |
| 113 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,79 (dt, J = 15,6 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,11 (q, 5,2 Гц, 1H), 3,08 (dd, J = 6,0 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,53 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 538,5 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |
| 114 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,91 (dt, J=15,2, 6,0 Гц, 1H), 6,50 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,14 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,24 (d, J=4,4 Гц, 2H), 2,50-2,46 (m, 4H), 1,54 (d, J=7,2 Гц, 3H), 0,99 (t, J=6,8 Гц, 6H); MS (m/z): 533,0 [M+1]; 67 э. и. % | Пример 14 |

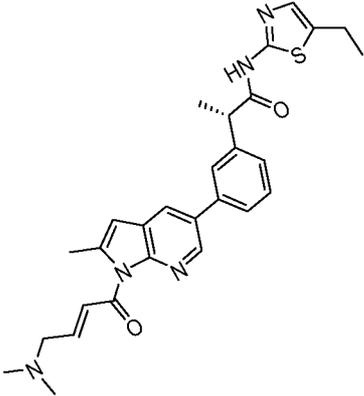
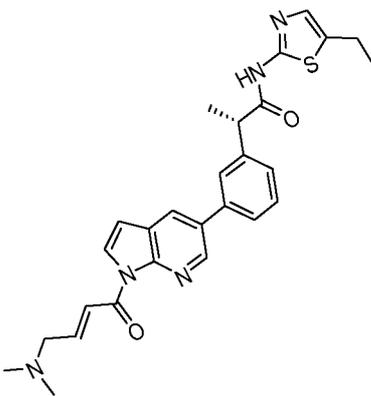
| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 115 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,99 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 8,00 (dt, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 6,91 (dt, J=15,2, 5,6 Гц, 1H), 6,52 (d, J=15,2 Гц, 1H), 5,31-5,14 (m, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 549,0 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |
| 116 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 10,75 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48(m, 1H), 7,44(m, 1H), 7,38(m, 1H), 7,29(m, 1H), 6,81(m, 1H), 6,46(m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 2,18(s, 6H), 1,53 (d, J = 6,8 Гц, 1H); MS (m/z): 504,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 117 | | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,97 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), | Пример 14 |

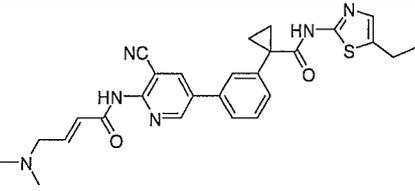
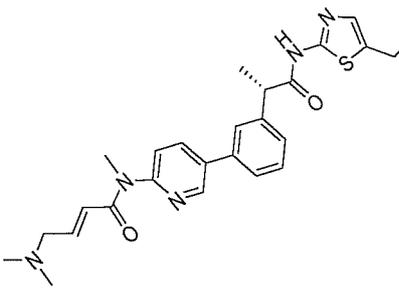
| | | | |
|-----|--|---|-----------|
| |  | <p>8,10-8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 6,91 (dt, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 6,52 (dt, J=15,6, 1,6 Гц, 1H), 5,31-5,14 (m, 1H), 4,14 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 549,0 [M+1]; 65 э. и. %</p> | |
| 118 |  | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) д 13,02 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,48 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 4,15 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,73-3,52 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,16 (m, 1H), 2,34-2,15 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (m/z): 575,0 [M+1]; 65 э. и. %</p> | Пример 14 |

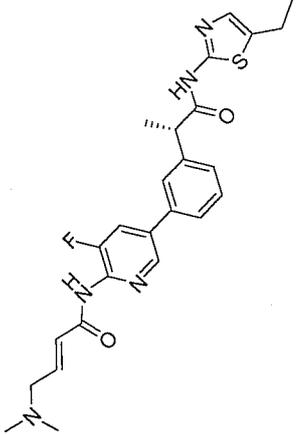
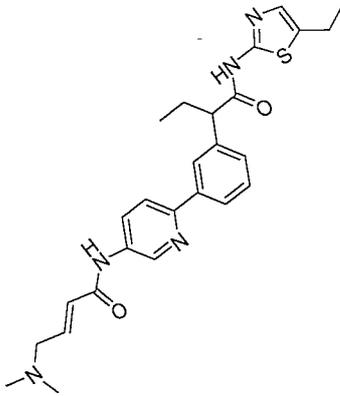
| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| 119 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,96 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,50 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 9,07 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,02- 7,99 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,87 (dt, $J=15,6, 6,0$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,14 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J=5,6, 1,2$ Гц, 1H), 2,36 (s, 4H), 1,55-1,50 (m, 4H), 1,41-1,40 (m, 2H); MS (m/z): 547,0 [M+1]; 65 э. и. % | Пример 14 |
| 120 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,97 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,50 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 9,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 6,90 (dt, $J=15,6, 5,2$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,73-4,72 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 4,13 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,25 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,51- 2,50 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 2,09- 2,01 (m, 1H), 2,55-1,53 (m, 5H); MS (m/z): 545,0 [M+1]; 65 э. и. % | Пример 14 |
| 121 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,10 (brs, 1H), 11,03 (brs, 1H), 9,01 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,89 (dt, $J = 15,6$ Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,38 (d, $J = 15,6$ | Пример 14 |

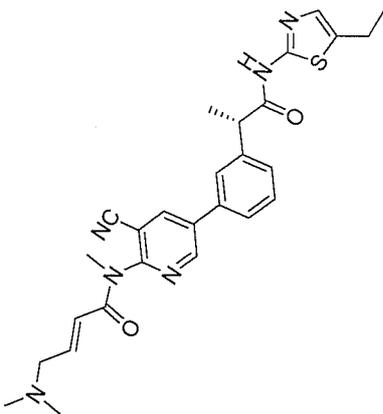
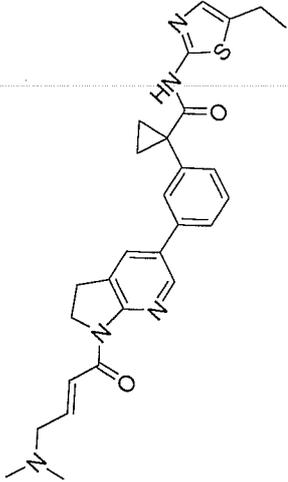
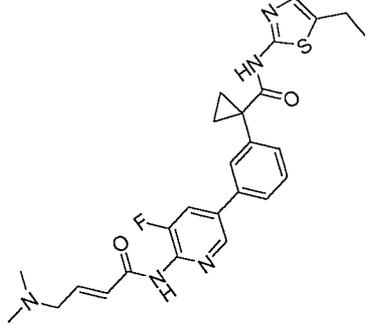
| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| | | Гц, 1H), 4,05 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6 Гц, 1,2 Гц, 2H), 2,72 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,52 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 489,0 [M+1]; 75 э. и. % | |
| 122 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,10 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 15,2 Гц, 6,4 Гц, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,04 -3,98 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 4H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,50 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 490,0 [M+1]; 72 э. и. % | Пример 14 |
| 123 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,11 (brs, 1H), 11,05 (brs, 1H), 9,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (dt, J = 15,6 Гц, 5,2 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,04 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,57-4,90 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,82-2,67 | Пример 14 |

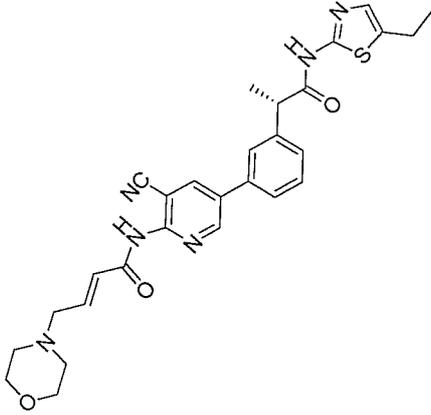
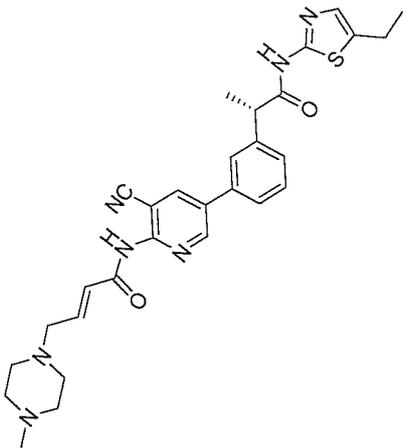
| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| | | (m, 4H), 1,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1,61 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 543,0 [M+1]; 73 э. и. % | |
| 124 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 6,60 (dd, J = 17,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 6,46 (dd, J = 16,8 Гц, 10,4 Гц, 1H), 5,95 (dd, J = 10,4 Гц, 1,2 Гц, 1H), 3,93 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 1,70 (d, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 472,0 [M+1]; 71 э. и. % | Пример 14 |
| 125 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,13 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,76 (dt, J=15,2, 6,0 Гц, 1H), 6,34 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,04 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,07 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,72 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,50 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 478,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |

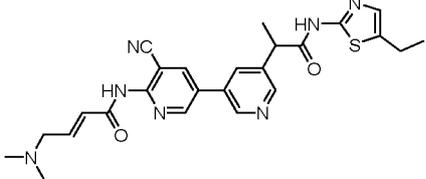
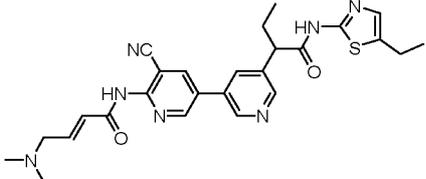
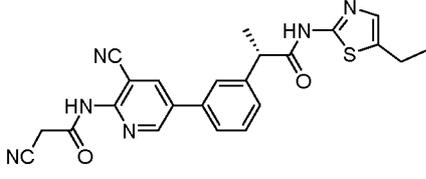
| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 126 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,12 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21-1,17 (m, 3H); MS (m/z): 502,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 127 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,13 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,29-6,25 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,71 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,51 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (d, J=7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 488,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |

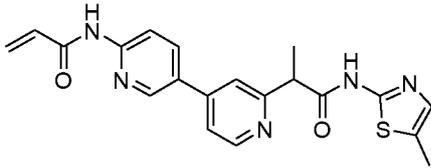
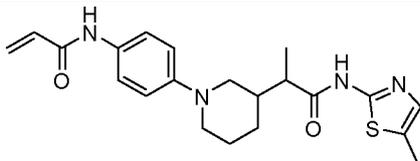
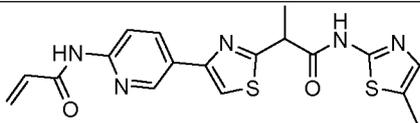
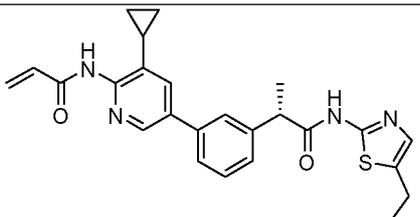
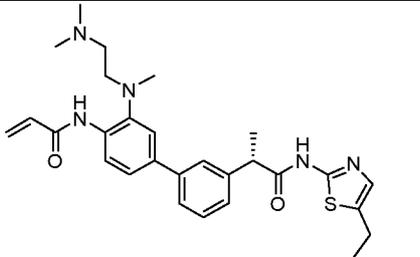
| | | | |
|-----|--|---|-----------|
| 128 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 11,03 (s, 1H), 9,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,88 (dt, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 6,38 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,11-3,10 (m, 2H), 2,72 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,56-1,55 (m, 2H), 1,33-1,31 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 501,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 43 |
| 129 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,13 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,70 (dt, J = 15,2 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,72 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,09 (s, 9H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 7,6 Гц, 3H); MS (m/z): 478,0 [M+1]; 65 э. и. % | Пример 1 |

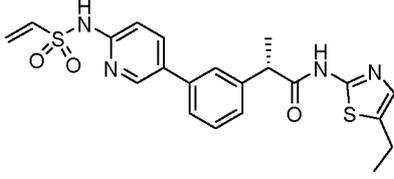
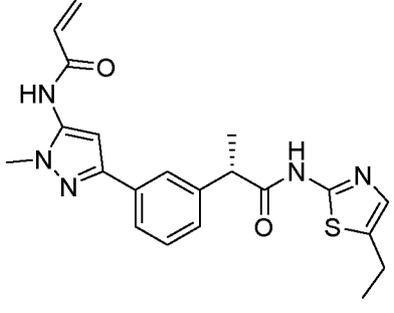
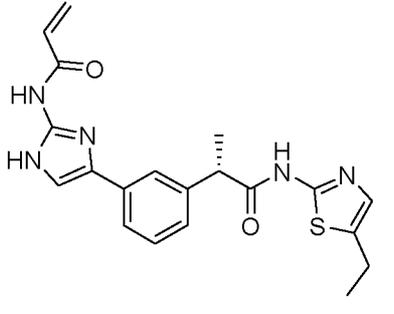
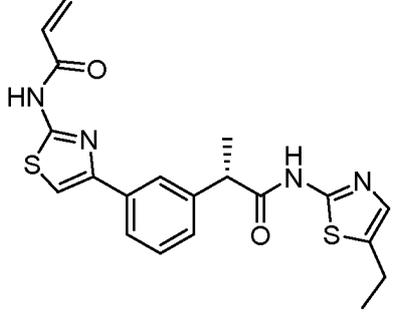
| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 130 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,10 (brs, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 11,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,80 (dt, J = 15,2 Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,07 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,72 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,51 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 482,0 [M+1]; 65 э. и. % | Пример 14 |
| 131 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) д 12,17 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,31 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,81 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,09 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,72 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,19 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H); MS (m/z): 478,0 [M+1] | Пример 1 |

| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 132 |  | ^1H ЯМР, 400 МГц, CDCl_3 , 8,87 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,56-7,45 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,13-6,09 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,78 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,69 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,29 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H); MS (m/z): 503,0 [M+1]; 72 э. и. % | Пример 14 |
| 133 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) д 11,09 (s, 1H), 8,49 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,87 (dt, $J=15,6, 6,0$ Гц, 1H), 4,09 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,15-3,10 (m, 4H), 2,71 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 3H); MS (m/z): 502,0 [M+1] | Пример 1 |
| 134 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) д 8,63 (s, 1H), 8,16 (dd, $J = 11,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,80 (dt, $J = 15,6$ Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 3,07 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), | Пример 1 |

| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| | | 2,70 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 3H); MS (m/z): 494,0 [M+1] | |
| 135 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,12 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H) 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,63 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 3,19 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,73 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,53 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (t, J = 7,4 Гц, 3H); MS (m/z): 531,0 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |
| 136 |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) д 12,12 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,43 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,18 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 8H), 1,93 (s, 3H) 1,54 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,21 (t, J = 7,4 Гц, 3H); MS (m/z): 544,0 [M+1]; 66 э. и. % | Пример 14 |

| | | | |
|-----|---|---|-----------|
| 137 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,10 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,95 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,79 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,23 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,91 (dt, $J=15,6$, 5,6 Гц, 1H), 6,40 (dt, $J=15,6$, 1,6 Гц, 1H), 4,12 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,12 (dd, $J=6,0$, 2,0 Гц, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,59(d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J=7,6$ Гц, 3H); MS (m/z): 490,0 [M+1] | Пример 1 |
| 138 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,01 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (dt, $J = 15,6$ Гц, 6,0 Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 3,83 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,12 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,73 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H); MS (m/z): 503,0 [M+1] | Пример 1 |
| 139 |  | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,16 (br, 1H), 11,79 (br, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J =$ | Пример 14 |

| | | | |
|-----|---|--|-----------|
| | | 8,0 Гц, 1H), 7,15(s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,32(s, 2H), 1,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 1,21 (m, 3H); MS (m/z): 445,0 [M+1]; 70 э. и. % | |
| 140 |  | MS (m/z): 395,0 [M+1] | Пример 41 |
| 141 |  | MS (m/z): 394,0 [M+1] | Пример 41 |
| 142 |  | MS (m/z): 399,0 [M+1] | Пример 41 |
| 143 |  | MS (m/z): 400,0 [M+1] | Пример 41 |
| 144 |  | MS (m/z): 447,0 [M+1] | Пример 14 |
| 145 |  | MS (m/z): 506,0 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |

| | | | |
|-----|---|--------------------------------------|-----------|
| 146 |  | MS (m/z): 443,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 147 |  | MS (m/z): 410,0 [M+1]; 70 э. и. % | Пример 14 |
| 148 |  | MS (m/z): 396,0 [M+1]; 67 э. и. % | Пример 14 |
| 149 |  | MS (m/z): 413,0 [M+1]; 68 э. и. % | Пример 14 |

ПРИМЕР ТЕСТА

Эффективность соединений, полученных в приведенных выше примерах, оценивали следующим образом, и результаты показаны ниже.

Пример теста 1. Активность киназы CDK7

Иллюстративные соединения в соответствии с настоящим изобретением анализировали *in vitro* на предмет ингибиторных активностей в отношении киназы CDK7 с использованием платформы ADP-Glo. Более конкретно,

ингибиторную активность в отношении киназы CDK7 измеряли с использованием рекомбинантной очищенной киназы CDK7 человека (ThermoFisher, PV3868) и набора для анализов киназы ADP Glo (Promega, V9102). Киназу CDK7 разбавляли 1 × рабочим буфером для киназы (40 мМ Tris-Cl, pH 7,5, 20 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл BSA и 50 мкМ DTT) и добавляли в 96-луночные планшеты (конечная концентрация CDK7 на реакцию: 50 нг). Окончательно соединение обрабатывали 1% водным раствором DMSO и добавляли субстратный коктейль, содержащий АТФ (конечная концентрация 90 мкМ) и 0,2 мкг/мл MBP (основного миелинового бела), в общей сложности 25 мкл реакционной массы, в 96-луночные планшеты с инициацией тем самым ферментативной реакции. После 2 часов инкубации (при 30°C) добавляли эквивалентный объем (25 мкл на реакцию) ADP Glo и инкубировали (при 30°C) при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем добавляли реагент для выявления киназы (50 мкл на реакцию) и инкубировали (при 30°C) при комнатной температуре в течение 30 минут. Активность киназы измеряли с помощью хемилюминесцентного способа в соответствии с инструкцией к набору ADP Glo Kinase Assay Kit и вычисляли ингибиторную активность в отношении CDK7 соединения в соответствии с настоящим изобретением. Анализ результатов каждого соединения выполняли с использованием Microsoft Excel, а значения IC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения Prism. Значения IC₅₀ ингибирования киназы CDK7 регистрировали для выбранных тестируемых соединений, представленных ниже в таблице 2.

Таблица 2

Ингибиторная активность в отношении киназы CDK7 соединений в соответствии с настоящим изобретением

| Пример | Ингибирование CDK7 (IC ₅₀ , нМ) | Пример | Ингибирование CDK7 (IC ₅₀ , нМ) |
|--------|--|--------|--|
| 2 | 40 | 106 | 71 |
| 6 | 35 | 107 | 31 |

| | | | |
|-----|-----|-----|------|
| 14 | 28 | 108 | 10,5 |
| 15 | 11 | 109 | 8,2 |
| 17 | 11 | 110 | 5,9 |
| 37 | 17 | 111 | 9,5 |
| 45 | 22 | 112 | 17 |
| 52 | 19 | 113 | 8,5 |
| 63 | 17 | 114 | 12 |
| 73 | 43 | 115 | 17 |
| 74 | 77 | 116 | 13 |
| 76 | 92 | 117 | 15 |
| 81 | 6,4 | 118 | 20 |
| 82 | 36 | 119 | 9 |
| 83 | 23 | 120 | 16 |
| 84 | 68 | 121 | 7 |
| 88 | 16 | 122 | 6 |
| 91 | 8 | 123 | 5,3 |
| 92 | 42 | 124 | 4,5 |
| 93 | 93 | 125 | 13 |
| 94 | 14 | 128 | 50 |
| 95 | 80 | 129 | 17 |
| 96 | 7,6 | 130 | 8 |
| 98 | 87 | 131 | 59 |
| 99 | 7,6 | 132 | 6,6 |
| 100 | 9,8 | 133 | 47 |
| 101 | 7 | 135 | 13 |
| 102 | 13 | 136 | 33 |
| 103 | 13 | 137 | 13 |
| 104 | 9 | 138 | 8 |

Пример теста 2. Селективность CDK7

Выполняли анализ (ScanMAX[®] Kinase Assay Panel). ScanMAX[®] Kinase Assay Panel включает в себя группу из 468 киназ, в том числе CDK2, CDK5.

Соединения подвергали скринингу при 1 мкМ и результаты связывающих взаимодействия регистрировали по сравнению с контролем (%).

Таблица 3

Процентное ингибирование различных киназ соединениями в соответствии с настоящим изобретением

| Пример | % ингибирование при 1 мкМ | | |
|--------|---------------------------|------|------|
| | CDK2 | CDK5 | CDK7 |
| 101 | 26 | 22 | 99 |
| 121 | 20 | 30 | 99 |

Как показано в приведенной выше таблице 3, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали высокую степень ингибирования CDK7 и низкую степень ингибирования CDK 2 и CDK5. Результат подтверждает, что соединения в соответствии с настоящим изобретением селективно ингибируют CDK7 в высокой степени.

Пример теста 3. Подтверждение антипролиферативного эффекта соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении раковых клеток (степени ингибирования при 100 нМ)

Клетки MDA-MB-468

Клетки MDA-MB-468 являются одними из клеток трижды негативного рака молочной железы (TNBC: негативного по экспрессии рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и HER2), который трудно диагностировать на ранней стадии и который известен как злокачественные опухоли с высоким метастатическим потенциалом, и эти клетки часто используют для тестирования ингибирования пролиферации и выживаемости клеток рака молочной железы.

Иллюстративные соединения в соответствии с настоящим изобретением тестировали при различных концентрациях (от 1000 нМ до 25 нМ) для

оценки их способности ингибировать пролиферацию клеток MDA-MB-468. Клетки выращивали в среде RPMI 1640 (Welgene) + 10% FBS (Gibco) + 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco) и культивировали при 37°C в увлажненной камере в присутствии 5% CO₂.

Клетки MDA-MB-468, культивируемые в 96-луночных планшетах для культуры клеток, обрабатывали иллюстративными соединениями в соответствии с настоящим изобретением и культивировали в течение 72 часов. Затем антипролиферативный эффект соединений анализировали с помощью способа МТТ с использованием соли тетразолия, и результаты показаны в приведенной ниже таблице 3. Значения в % в приведенной ниже таблице 3 представляют степень ингибирования при концентрации соединения 100 нМ.

Таблица 4

Степень ингибирования клеток MDA-MB-468 при 100 нМ

| Пример | % ингибирования (при 100 нМ) | Пример | % ингибирования (при 100 нМ) |
|--------|---------------------------------|--------|---------------------------------|
| 1 | 54% | 36 | 64% |
| 2 | 50% | 37 | 60% |
| 4 | 56% | 38 | 64% |
| 6 | 66% | 39 | 67% |
| 11 | 53% | 40 | 64% |
| 14 | 74% | 45 | 59% |
| 15 | 73% | 47 | 72% |
| 16 | 53% | 49 | 67% |
| 17 | 70% | 50 | 66% |
| 22 | 72% | 52 | 72% |
| 25 | 71% | 53 | 51% |
| 27 | 74% | 61 | 73% |
| 28 | 74% | | |
| 29 | 75% | | |
| 33 | 59% | | |

Клетки MV4-11

Клетки MV4-11 являются одними из клеток острого миелогенного лейкоза с мутацией в гене Fms-подобной тирозинкиназы (FLT3) и зачастую используются для тестирования ингибирования пролиферации и выживаемости лейкозных клеток.

Иллюстративные соединения в соответствии с настоящим изобретением тестировали при различных концентрациях (от 100 нМ до 10 нМ) для оценки их способности ингибировать пролиферацию клеток MV4-11. Клетки выращивали в IMDM (Welgene) + 10% FBS (Gibco) + 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco) и культивировали при 37°C в увлажненной камере в присутствии 5% CO₂.

Клетки MV4-11, культивируемые в 96-луночных планшетах для культуры клеток, обрабатывали иллюстративными соединениями в соответствии с настоящим изобретением и культивировали в течение 72 часов. Затем антипролиферативный эффект соединений анализировали с помощью способа ССК-8 с использованием соли тетразолия, и результаты показаны в приведенной ниже таблице 4. Значения в % в приведенной ниже таблице 4 представляют степень ингибирования при концентрации соединения 100 нМ.

Таблица 5

Степень ингибирования клеток MV4-11 при 100 нМ

| Пример | % ингибирования (при 100 нМ) | Пример | % ингибирования (при 100 нМ) |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|
| 1 | 80% | 34 | 80% |
| 4 | 100% | 35 | 98% |
| 14 | 100% | 36 | 100% |
| 15 | 100% | 37 | 100% |
| 16 | 90% | 38 | 98% |

| | | | |
|----|------|----|------|
| 17 | 100% | 39 | 100% |
| 18 | 67% | 40 | 100% |
| 19 | 75% | 41 | 100% |
| 21 | 84% | 42 | 100% |
| 22 | 100% | 43 | 100% |
| 25 | 100% | 44 | 100% |
| 27 | 100% | 45 | 100% |
| 28 | 100% | 46 | 100% |
| 29 | 100% | 47 | 100% |
| 30 | 96% | 48 | 100% |
| 31 | 98% | 49 | 100% |
| 32 | 100% | 50 | 100% |
| 33 | 100% | | |

Пример теста 4. Антипролиферативный эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении раковых клеток

Клетки MDA-MB-468

Соединения в соответствии с настоящим изобретением тестировали при различных концентрациях (от 1000 нМ до 1 нМ) для оценки их способности ингибировать пролиферацию клеток MDA-MB-468. Клетки культивировали в RPMI 1640 (Welgene) + 10% FBS (Gibco) + 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco) и культивировали при 37°C в увлажненной камере в присутствии 5% CO₂.

Клетки MDA-MB-468, культивируемые в 96-луночных планшетах для культуры клеток, обрабатывали иллюстративными соединениями в соответствии с настоящим изобретением и культивировали в течение 72 часов. Затем антипролиферативный эффект соединений анализировали с помощью способа МТТ с использованием соли тетразолия, и результаты показаны в приведенной ниже таблице 5.

Таблица 6

Ингибиторный эффект соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении пролиферации клеток MDA-MB-468

| Пример | MDA-MB-468 (IC ₅₀ , нМ) | Пример | MDA-MB-468 (IC ₅₀ , нМ) |
|--------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| 2 | 104 | 104 | 44 |
| 6 | 86 | 108 | 31 |
| 14 | 63 | 109 | 31 |
| 15 | 46 | 110 | 74 |
| 17 | 26 | 111 | 32 |
| 37 | 40 | 112 | 59 |
| 45 | 10 | 113 | 35 |
| 63 | 20 | 114 | 56 |
| 73 | 35 | 115 | 75 |
| 74 | 65 | 116 | 65 |
| 81 | 39 | 117 | 56 |
| 82 | 32 | 118 | 47 |
| 83 | 21 | 119 | 44 |
| 88 | 54 | 120 | 51 |
| 91 | 38 | 121 | 23 |
| 92 | 52 | 122 | 34 |
| 93 | 38 | 123 | 24 |
| 94 | 59 | 124 | 40 |
| 95 | 57 | 125 | 33 |
| 96 | 68 | 130 | 18 |
| 99 | 23 | 132 | 32 |
| 100 | 56 | 135 | 48 |
| 101 | 30 | 137 | 47 |
| 102 | 57 | 138 | 100 |
| 103 | 68 | | |

Клетки HepG2

Способность ингибировать пролиферацию клеток HepG2, которые представляют собой клетки печеночноклеточной карциномы человека, измеряли в *in vitro* анализе жизнеспособности клеток. Клетки культивировали при 37°C в увлажненной камере в присутствии 5% CO₂ с использованием культуральной среды MEM (Welgene) + 10% FBS (Gibco) + 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco). Клетки HepG2, культивируемые в 96-луночных планшетах для культуры клеток, обрабатывали соединениями и культивировали в течение 72 часов. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью способа ССК-8 с использованием соли тетразолия и вычисляли способность соединений в соответствии с настоящим изобретением ингибировать пролиферацию раковых клеток. Анализ результатов каждого соединения выполняли с использованием Microsoft Excel, а значения IC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения Prism и отображали в приведенной ниже таблице 6.

Таблица 7

Ингибиторный эффект соединения в соответствии с настоящим изобретением в отношении пролиферации клеток НСС (HepG2)

| Пример | HepG2 (IC ₅₀ , нМ) | Пример | HepG2 (IC ₅₀ , нМ) |
|--------|----------------------------------|--------|----------------------------------|
| 2 | 15 | 103 | 14 |
| 6 | 22 | 104 | 8 |
| 14 | 5 | 107 | 3,1 |
| 37 | 8 | 108 | 4,6 |
| 45 | 8 | 109 | 2,6 |
| 63 | 2 | 110 | 17,4 |
| 81 | 11 | 111 | 4 |
| 82 | 4 | 112 | 8,7 |
| 83 | 3 | 113 | 4,2 |
| 88 | 9 | 114 | 12 |
| 91 | 9,5 | 115 | 12 |

| | | | |
|-----|----|-----|-----|
| 92 | 74 | 121 | 3 |
| 93 | 21 | 122 | 38 |
| 94 | 25 | 123 | 11 |
| 96 | 19 | 130 | 3,8 |
| 99 | 5 | 132 | 9,5 |
| 100 | 8 | 135 | 10 |
| 101 | 5 | 137 | 18 |
| 102 | 13 | 138 | 52 |

Пример теста 5. Ингибиторный эффект соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении экспрессии гена в раковых клетках

Клетки MDA-MB-468

Соединения в соответствии с настоящим изобретением тестировали при различных концентрациях (от 250 нМ до 100 нМ) для оценки их способности ингибировать экспрессию гена, участвующего в пролиферации раковых клеток, на клетках MDA-MB-468, которые являются клетками трижды негативного рака молочной железы (TNBC: негативного по экспрессии рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и HER2). Клетки культивировали в RPMI 1640 (Wegene) + 10% FBS (Gibco) + 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco) и культивировали при 37°C в увлажненной камере в присутствии 5% CO₂.

Клетки MDA-MB-468, культивируемые в 96-луночных планшетах для культуры клеток, обрабатывали иллюстративными соединениями в соответствии с настоящим изобретением и культивировали в течение 72 часов. Затем из клеток экстрагировали белки с использованием буфера для RIPA (анализа радиоиммунопреципитации), содержащего ингибитор протеазы и фосфатазы. Белки разделяли в зависимости от молекулярной массы с помощью SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозную мембрану. Осуществляли реагирование антител против RNAPII CTD p-Ser2, RNAPII CTD p-Ser5, RNAPII CTD p-Ser7, CDK7, c-Мyc и бета-актина с

мембраной при 4°C в течение 18 часов, а затем осуществляли реагирование антител с ECL (усиленной хемилюминесценцией). Люминесценция, возникающая в ходе реакции, передавалась на рентгеновскую пленку и проявлялась, и результаты показаны на Фиг. 1.

Можно видеть, что соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают превосходной активностью против пролиферативных заболеваний, таких как злокачественная опухоль, за счет фосфорилирования RNAPII CTD, который играет важную роль в процессе транскрипции генов, и эффективного ингибирования MYC (гена, кодирующего фактор транскрипции), связанного с пролиферативными заболеваниями.

Включение посредством ссылки

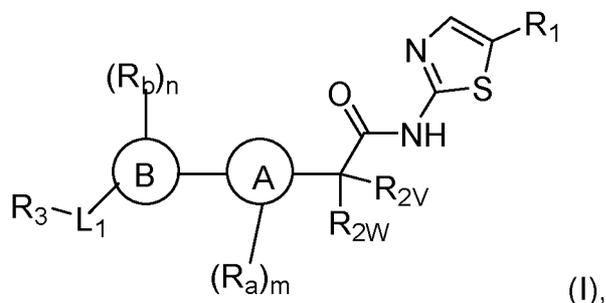
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, тем самым включены в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме, как если бы было указано, что каждые отдельные публикация или патент специально и индивидуально включены в качестве ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, в том числе любые определения в ней, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие вариации настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области после ознакомления с настоящим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен определяться с учетом формулы изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, и описания вместе с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль



где:

кольцо А представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

кольцо В представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил;

R_1 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галогеналкил, циано, $-SR_c$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-C(O)N(R_c)(R_d)$, $-N(R_c)(R_d)$, $-(C(R_g)_2)_q-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-(C(R_g)_2)_q-OR_c$;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил;

каждый q независимо представляет собой целое число от 1 до 3;

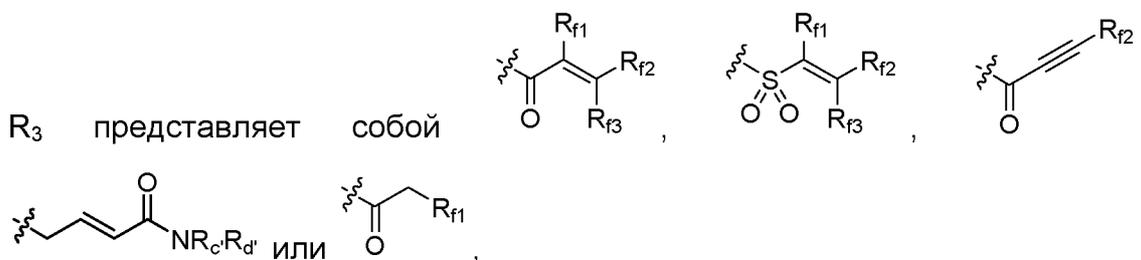
R_g представляет собой H или алкил;

R_{2V} и R_{2W} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидрокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкокси, алкоксиалкил или амино; или

R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил;

L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$, $-CH_2N(R_e)-$, $-CH_2CH_2N(R_e)-$ или алкилен; при условии, если L_1 представляет собой $-CH_2N(R_e)-$ или $-CH_2CH_2N(R_e)-$, тогда кольцо В присоединено к углеродному концу заместителя и R_3 присоединен к азотному концу заместителя;

где R_e представляет собой H или алкил; или R_e ковалентно связан с положением на кольце В, тем самым образуя гетероарильную или гетероциклоалкильную кольцевую структуру, которая является незамещенной или замещенной;



где R_{f1} представляет собой H, галоген, алкил или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, арил, алкокси, алкоксиалкил, $-N(R_c)(R_d)$ или $-(C(R_g)_2)_q-N(R_c)(R_d)$;

каждый R_g независимо представляет собой H или алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой H, алкил, гетероциклоалкил, алкокси или алкоксиалкил; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил,

каждый R_a независимо представляет собой H, галоген, гидроксил, нитро или циано; или представляет собой алкил, алкокси, алкоксиалкил, amino,

галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил или циклоалкил, который является незамещенным или замещенным;

каждый R_b независимо представляет собой H, галоген, гидроксил, нитро или циано или представляет собой алкил, алкокси, алкоксиалкил, amino, галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, циклоалкил или $-NR_hR_j$, который является незамещенным или замещенным;

R_h и R_j каждый независимо представляет собой H, алкил, $-N(R_h)(R_j)$, $-(C(R_g)_2)_q-N(R_h)(R_j)$ или гетероциклоалкил,

R_h и R_j каждый независимо представляет собой H или алкил; или

R_h и R_j , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероциклоалкил; и

m и n представляют собой целые числа, каждое независимо выбрано из 1 до 4.

2. Соединение по п. 1, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил; 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

3. Соединение по пп. 1 или 2, где кольцо A представляет собой фенил, пиридинил, пиазинил, пиазолил, тиофенил, тиазолил или пиперидинил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо B представляет собой 6-10-членный арил; 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где кольцо В представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, тетрагидропиридинил, пиперидинил или пиперазинил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_1 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, C_1-C_6 галогеналкил, циано, $-SR_c$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-C(R_g)_2-OR_c$; R_c и R_d каждый независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; и R_g представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_{2V} и R_{2W} каждый независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил; или R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_7 циклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$ или $-CH_2N(R_e)-$,

где R_e представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или

R_e ковалентно связан с атомом на кольце В, тем самым образуя 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S,

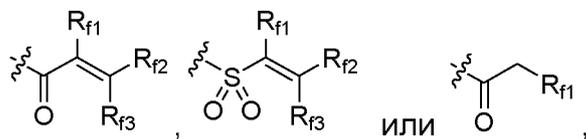
где гетероарил или гетероциклоалкил является незамещенным или замещен C_1-C_6 алкилом.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$ или $-CH_2N(R_e)-$,

где R_e представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или

R_e ковалентно связан с атомом на кольце В, тем самым образуя пирролидин или пиррол, который является незамещенным или замещен C_1 - C_6 алкилом.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_3 представляет собой



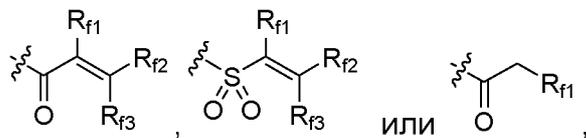
где R_{f1} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, $-N(R_{c'}) (R_{d'})$ или $-(CH_2)N(R_{c'}) (R_{d'})$;

$R_{c'}$ и $R_{d'}$ каждый независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или

$R_{c'}$ и $R_{d'}$, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 - 3 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен галогеном, гидроксильной группой, C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_6 алкокси- C_1 - C_6 алкилом.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R_3 представляет собой



где R_{f1} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или циано;

R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, $-N(CH_3)_2$ или $-(CH_2)N(R_{c'}) (R_{d'})$;

$R_{c'}$ и $R_{d'}$ каждый независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил; или

R_c и R_d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил; пиперидинил; морфолинил; пиперазинил, который является незамещенным или замещен C_1-C_6 алкилом; 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, который является незамещенным или замещен C_1-C_6 алкилом; 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил или пирролидинил, который является незамещенным или замещен галогеном, гидроксильной или C_1-C_6 алкокси- C_1-C_6 алкилом.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где каждый R_a независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил;

каждый R_b независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, C_1-C_6 алкокси, циано, C_1-C_6 галогеналкил, $-NR_hR_j$ или 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 - 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен C_1-C_6 алкилом,

R_h и R_j каждый независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, $-CH_2CH_2N(R_h)(R_j)$; и

R_h и R_j каждый независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где каждый R_a независимо представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил;

каждый R_b независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, C_1-C_6 алкокси, циано, C_1-C_6 галогеналкил, $-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ или пиперазинил, который является незамещенным или замещен C_1-C_6 алкилом.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где m и n представляют собой 1.

15. Соединение по п. 1, где кольцо A представляет собой арил или гетероарил.

16. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой пирролидинил, фуранил, тиофенил, пирролил, тиазолил, оксазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, пиразолил, триазолил, фенил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, циклогексил, азетидинил, бензимидазолил, бензтиазолил или хинолинил.

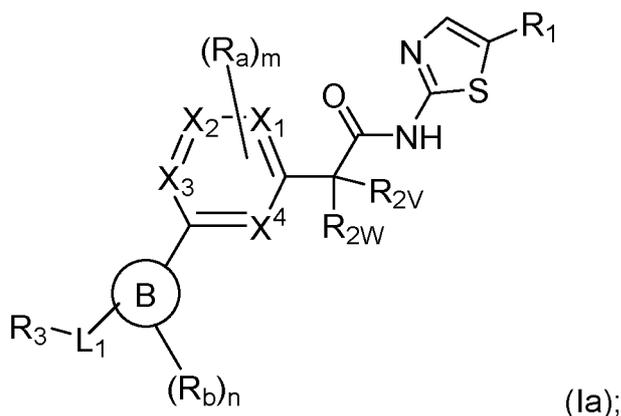
17. Соединение по любому из пп. 1 и 15-16, где кольцо А представляет собой фенил.

18. Соединение по любому из пп. 1 и 15-16, где кольцо А представляет собой пиридинил.

19. Соединение по любому из пп. 1 и 15-16, где кольцо А представляет собой тиофенил.

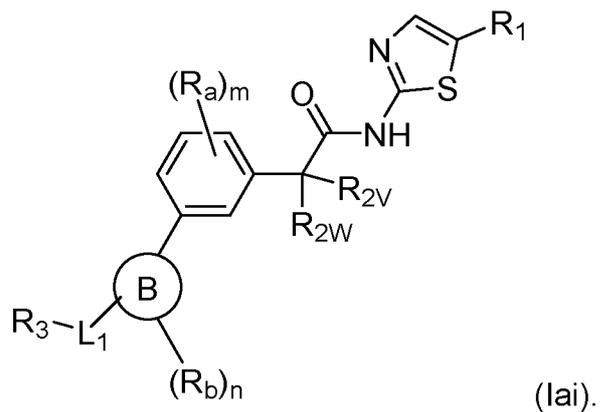
20. Соединение по любому из пп. 1 и 15-16, где кольцо А представляет собой пиразолил.

21. Соединение по пп. 1 или 15, характеризующееся структурой формулы (Ia):

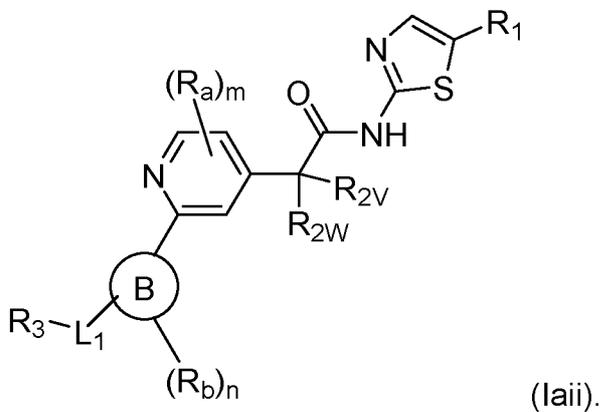


где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой СН или N.

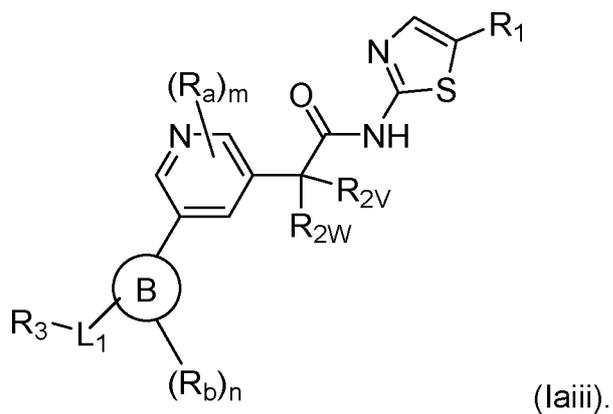
22. Соединение по пп. 1, 15 или 21, характеризующееся структурой формулы (Iai):



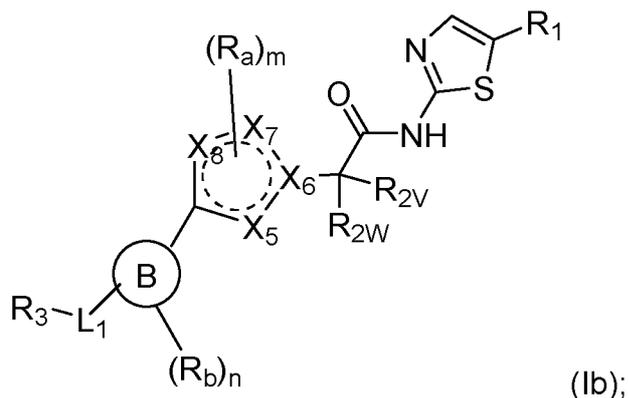
23. Соединение по пп. 1, 15 или 21, характеризующееся структурой формулы (Iaii):



24. Соединение по пп. 1, 15 или 21, характеризующееся структурой формулы (Iaiii):

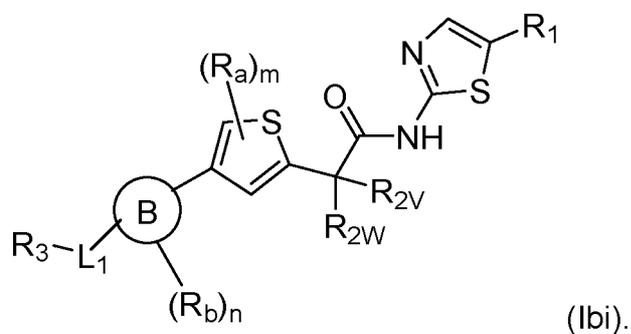


25. Соединение по пп. 1 или 15, характеризующееся структурой формулы (Ib):

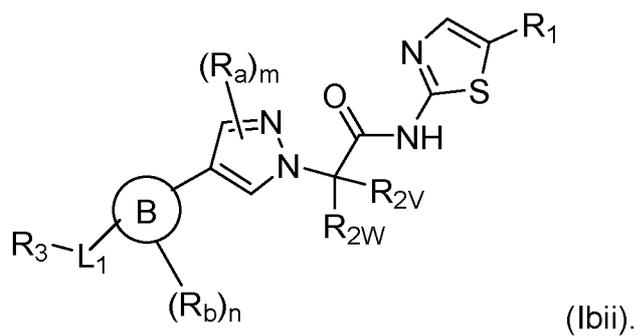


где X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой CH, O, S или N.

26. Соединение по пп. 1, 15 или 25, характеризующееся структурой формулы (Ibi):



27. Соединение по пп. 1, 15 или 25, характеризующееся структурой формулы (Ibii):

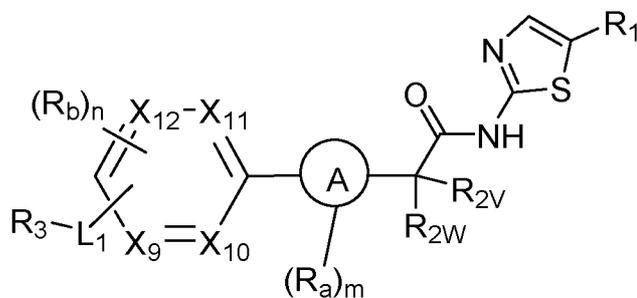


28. Соединение по любому из пп. 1 и 15-27, где кольцо В представляет собой арил или гетероарил.

29. Соединение по любому из пп. 1 и 15-28, где кольцо В представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил,

пиразолил, имидазолил, тиазолил, тетрагидропиридинил, пиперидинил или пиперазинил.

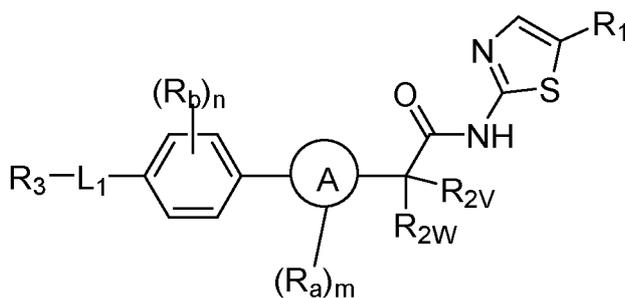
30. Соединение по любому из пп. 1 и 15-27, характеризующееся структурой формулы (Ic):



формула (Ic);

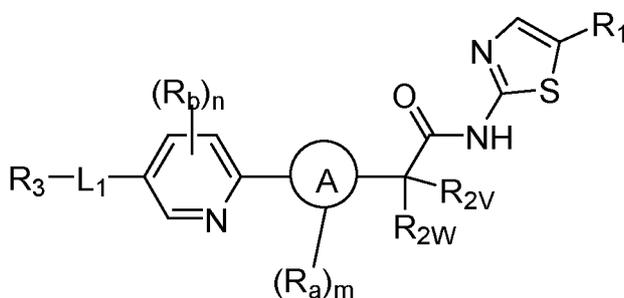
где X₉, X₁₀, X₁₁ и X₁₂ каждый независимо представляет собой СН или N.

31. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Ici):



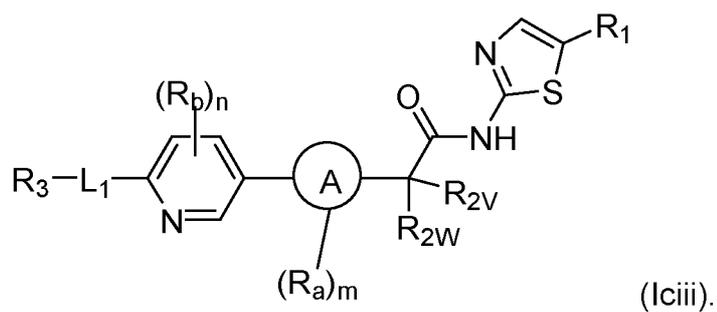
(Ici).

32. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Icii):

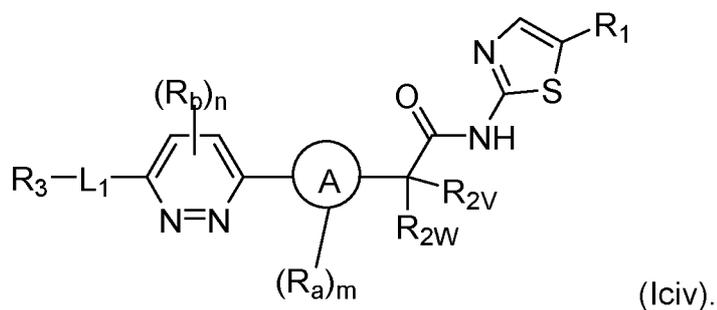


(Icii).

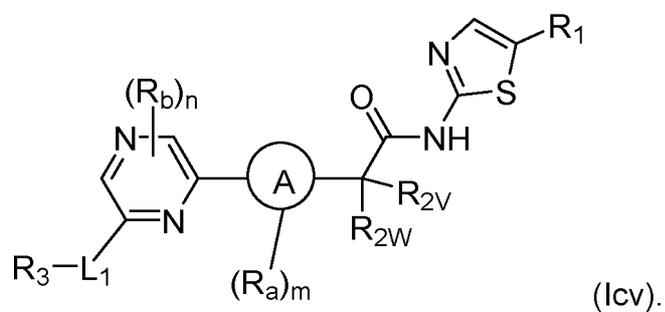
33. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Iciii):



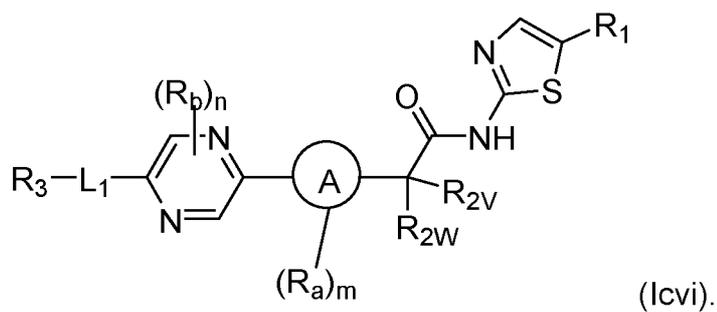
34. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Iciv):



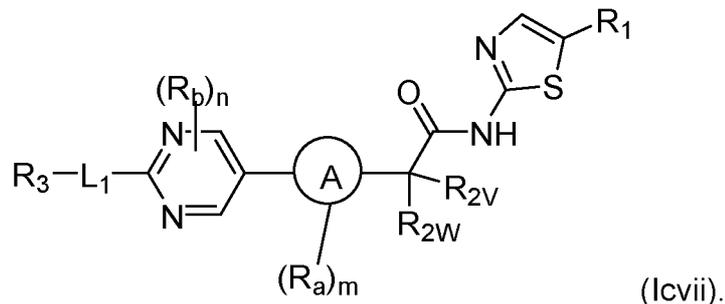
35. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Icv):



36. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Icvi):



37. Соединение по любому из пп. 1, 15-27 и 30, характеризующееся структурой формулы (Icvii):



38. Соединение по любому из пп. 1 и 15-37, где R_1 представляет собой галоген, алкил, циклоалкил, галогеналкил, циано, $-SR_c$, $-C(O)R_c$, $-C(O)OR_c$, $-N(R_c)(R_d)$, $-OR_c$ или $-C(R_g)_2-OR_c$; R_c независимо представляет собой H или алкил.

39. Соединение по любому из пп. 1 и 15-38, где R_{2V} и R_{2W} каждый независимо представляет собой H, галоген или алкил.

40. Соединение по любому из пп. 1 и 15-39, где один из R_{2V} и R_{2W} представляет собой H, а другой представляет собой алкил, или R_{2V} и R_{2W} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_3-C_7 циклоалкил.

41. Соединение по любому из пп. 1 и 15-40, где один из R_{2V} и R_{2W} представляет собой H, а другой представляет собой метил.

42. Соединение по любому из пп. 1 и 15-41, где L_1 отсутствует или представляет собой $-N(R_e)-$.

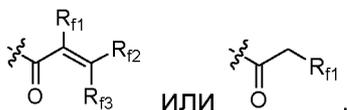
43. Соединение по любому из пп. 1 и 15-27, причем, если кольцо B представляет собой гетероциклоалкил и $R_3-L_1-\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ присоединен к атому азота в кольце B гетероциклоалкила, тогда L_1 отсутствует.

44. Соединение по любому из пп. 1 и 15-42, где L_1 представляет собой -

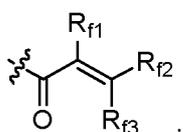
$N(R_e)$ -.

45. Соединение по п. 44, где R_e представляет собой H.

46. Соединение по любому из пп. 1 и 15-45, где R_3 представляет собой

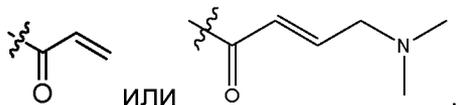


47. Соединение по любому из пп. 1 и 15-46, где R_3 представляет собой



48. Соединение по п. 47, где R_{f1} представляет собой H; и R_{f2} и R_{f3} каждый независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, $-N(R_{c'}) (R_{d'})$ или $-(C(R_{g'})_2)_q-N(R_{c'}) (R_{d'})$.

49. Соединение по любому из пп. 1 и 15-48, где R_3 представляет собой



50. Соединение по любому из пп. 1 и 15-49, где R_a представляет собой H или галоген.

51. Соединение по любому из пп. 1 и 15-50, где R_b представляет собой H, галоген, алкил или гетероциклоалкил.

52. Соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений, или его фармацевтически приемлемая соль:

1) N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-пиридин-2-ил)акриламид;

2) N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино) -1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

- 3) (R)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 4) N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 5) (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 6) (E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 7) (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид гидрохлорид;
- 8) N-(3-фтор-3'-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;
- 9) 2-(3-(1-акрилоиллиндолин-5-ил)фенил)-N-(5-метилтиазол-2-ил)пропанамида;
- 10) (E)-N-(5-(3-(1,1-дифтор-2-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 11) N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-фторфенил)пиридазин-3-ил)акриламид;
- 12) 2-(3-(6-акриламидопиридазин-3-ил)фенил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)-3-метилбутанамида;
- 13) N-(6-(5-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-фторфенил)пиридазин-3-ил)акриламид;
- 14) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 15) (S,E)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;
- 16) (S)-N-(6-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 17) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;
- 18) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 19) (S)-2-(3-(6-акриламидопиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бутанамида;

20) (S)-2-(4'-акриламидо-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)бутанамид;

21) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

22) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

23) (S)-N-(3'-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

24) (S)-N-(3'-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

25) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

26) (S)-N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

27) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиримидин-2-ил)акриламид;

28) (S)-N-(6-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

29) (S)-N-(5-(3-(1-(5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)акриламид;

30) (S)-N-(3-циано-3'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

31) (S)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-6-фторпиридин-2-ил)акриламид;

32) (S)-N-(6-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;

33) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)-3-фторпиридин-2-ил)акриламид;

34) (S)-N-(5-(3-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)-3-метилпиразин-2-ил)акриламид;

35) (S)-N-(5-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

36) (S)-N-(5-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламид;

- 37) (S)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 38) (S)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 39) (S)-N-(6-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;
- 40) (S)-N-(6-(3-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридазин-3-ил)акриламид;
- 41) N-(5'-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;
- 42) N-(4-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)акриламид;
- 43) N-(5-(5-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино) -1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 44) N-(5-(5-(1-((5-цианотиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 45) N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 46) N-(5-(5-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 47) N-(5-(5-(1-((5-изопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 48) N-(5-(5-(1-((5-ацетилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 49) N-(6-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиридазин-3-ил)акриламид;
- 50) N-(4-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-6'-ил)акриламид;
- 51) (R)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 52) (S)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 53) N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

- 54) N-(5-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино) -1-оксопропан-2-ил)-5-фторфенил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 55) N-(5-(5-(2-метил-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)-пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 56) (S)-2-(3-(5-(2-цианоацетамидо)пиразин-2-ил)фенил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамид;
- 57) N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 58) (S)-2-(3-(5-(2-цианоацетамидо)пиразин-2-ил) фенил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамид;
- 59) N-(5-(3-метил-1-(1-оксо-1-((5- (трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)акриламид;
- 60) 2-(1'-акрилоил-1',2',3',6'-тетрагидро- [3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(5-цианотиазол-2-ил)пропанамид;
- 61) N-(5-(5-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 62) (S)-N-(6-(3-(1-((5-циклопропилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)акриламид;
- 63) (E)-4-(диметиламино)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;
- 64) 2-(5-(5-(2-цианоацетамидо)пиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамид;
- 65) (E)-2-циано-3-циклопропил-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 66) N-(5-(5-(1-((5-метокситиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 67) N-(5-(5-(1-((5-фтортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;
- 68) N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)акриламид;
- 69) (E)-2-циано-3-(диметиламино)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

70) N-(1-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)акриламид;

71) N-(5-(5-(1-(5-(метилтио)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)акриламид;

72) этил 2-(2-(5-(5-акриламидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)пропанамидо)тиазол-5-карбоксилат;

73) (E)-N-(5-(5-(1-(5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

74) (E)-4-морфолино-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

75) (E)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

76) N-(5-(5-(1-(5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

77) N-(5-(5-(1-(5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

78) N-(5-(5-(1-(5-ацетилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

79) 2-(5-(5-пропионамидопиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамид;

80) (E)-4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

81) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

82) N-(5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

83) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(5-(5-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

84) N-(4-фтор-5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

85) 2-(5-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторме-

тил)тиазол-2-ил)пропанами́д;

86) 2-(5-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанами́д;

87) N-(6-(5-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиофен-3-ил)пиридин-3-ил)акрилами́д;

88) N-(5-циано-5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)акрилами́д;

89) N-((5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)метил)акрилами́д;

90) N-(5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-5-ил)акрилами́д;

91) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енами́д;

92) (S,E)-4-морфолино-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енами́д;

93) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енами́д;

94) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(5-(3-((S)-1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енами́д;

95) (S,E)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енами́д;

96) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енами́д;

97) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-енами́д;

98) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-хлортиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енами́д;

99) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-фтор-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енами́д;

100) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-метокси-5-(3-(1-оксо-1-((5-

(трифтор-метил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

101) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

102) (S,E)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-енамид;

103) (S,E)-4-(азетидин-1-ил)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)бут-2-енамид;

104) (S,E)-N-(5-(3-(1-((5-циклобутилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

105) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-(2-гидроксипропан-2-ил)-тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)бут-2-енамид;

106) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-(диметиламино)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)бут-2-енамид;

107) (E)-4-(диметиламино)-N-(5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)бут-2-енамид;

108) (E)-N-(5-циано-5'-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-амино)пропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

109) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-метокси-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)бут-2-енамид;

110) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)пропанамида;

111) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

112) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(3-метил-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

113) (S,E)-N-(3-хлор-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

114) (S,E)-4-(диэтиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пирозин-2-ил)бут-2-енамид;

115) (E)-4-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-

(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

116) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

117) (E)-4-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

118) (E)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

119) (E)-4-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-(5-(3-((S)-1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)бут-2-енамид;

120) (S,E)-N-(5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиразин-2-ил)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-енамид;

121) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

122) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;

123) (E)-4-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(3-циано-5-(3-((S)-1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)бут-2-енамид;

124) (S)-N-(3-циано-5-(3-(1-оксо-1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

125) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-метилпиридин-2-ил)бут-2-енамид;

126) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;

127) (S,E)-2-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;

128) (E)-1-(3-(5-циано-6-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)пиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

129) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-N-метилбут-2-енамид;

130) (S,E)-4-(диметиламино)-N-(5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-3-фторпиридин-2-ил)бут-2-енамид;

131) (E)-4-(диметиламино)-N-(6-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-3-ил)бут-2-енамид;

132) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)-N-метилбут-2-енамид;

133) (E)-1-(3-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

134) (E)-1-(3-(6-(4-(диметиламино)бут-2-енамидо)-5-фторпиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид;

135) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамид;

136) (S,E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-енамид;

137) (E)-N-(5-циано-5'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

138) (E)-N-(3-циано-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид;

139) (S)-2-(3-(5-циано-6-(2-цианоацетамидо)пиридин-3-ил)фенил)-N-(5-этилтиазол-2-ил)пропанамида;

140) N-(5-(6-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-пиперазин-2-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

141) N-(2'-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-6-ил)акриламид;

142) N-(4-(3-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)акриламид;

143) N-(5-(2-(1-((5-метилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)тиазол-4-ил)пиридин-2-ил)акриламид;

144) (S)-N-(3-циклопропил-5-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)акриламид;

145) (S)-N-(3-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-3'-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)акриламид;

146) (S)-N-(5-этилтиазол-2-ил)-2-(3-(6-(винилсульфонамидо)-

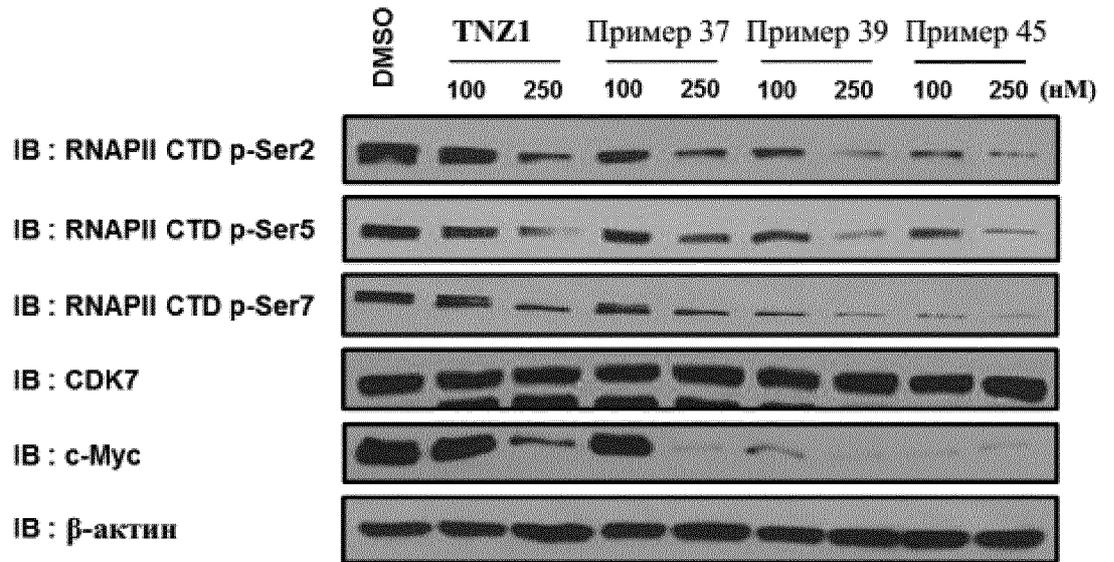
пиридин-3-ил)фенил)пропанамид;

147) (S)-N-(3-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)акриламид;

148) (S)-N-(4-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)-1H-имидазол-2-ил)акриламид; и

149) (S)-N-(4-(3-(1-((5-этилтиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-фенил)тиазол-2-ил)акриламид.

53. Способ ингибирования CDK7 у субъекта, причем способ предусматривает введение соединения по любому из пп. 1-52.



ФИГ. 1