

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191890 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.03

(22) Дата подачи заявки
2020.01.16

(51) Int. Cl. C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07D 231/10 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PCSK9 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/794,239
(32) 2019.01.18
(33) US
(86) PCT/US2020/013882
(87) WO 2020/150474 2020.07.23
(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Серрано-Бу Майкл Х., Хаббард
Брайн К., Каушик Вирендар, Даниелс
Даг (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому фармакофорному ингибитору PCSK9 и к гетероарильным соединениям, которые связывают белок PCSK9.

A1

202191890

202191890

A1

Ингибиторы PCSK9 и способы их применения

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/794239, поданной 18 января 2019 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

PCSK9, также называемый “пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9”, является членом семейства секреторных пропротеиновых конвертаз и играет важную роль в метаболизме холестерина. PCSK9 увеличивает уровни циркулирующего LDL-холестерина посредством повышенной деградации рецепторов LDL независимо от его каталитической активности. Секретируемый PCSK9 связывается с подобным эпидермальному фактору роста доменом А (EGFA) рецептора LDL (LDLR) на клеточной поверхности, и комплекс PCSK9/рецептор LDL поступает внутрь эндосомальных/лизосомальных компартментов. Повышенная аффинность связывания PCSK9 с рецептором LDL при кислотном pH поздних эндосом/лизосом уменьшает рециркуляцию рецепторов LDL и вместо этого делает рецепторы LDL мишенью деградации в лизосомах. Генетические исследования по поиску ассоциаций показали, что мутации с потерей функции в PCSK9 ассоциируются с низкими уровнями LDL-холестерина в плазме крови и снижением частоты неблагоприятных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Другим биологическим путем, ассоциированным с эффектом PCSK9 в отношении рецепторов LDL, является начало развития септического шока. Септический шок представляет собой зачастую фатальное осложнение тяжелой микробной инфекции (сепсиса), которая вызывает неконтролируемый системный воспалительный ответ и последующую недостаточность органов. Сепсис инициируется микробными клеточными стенками, которые содержат компоненты, представленные липидами патогенов, такие как липополисахариды (LPS; грамотрицательные бактерии). LPS являются высокоэффективными лигандами к рецепторам врожденной иммунной системы млекопитающих [Toll-подобным рецепторам (TLR)] и, таким образом, занимают важное место в септическом воспалительном ответе (септическом шоке или сепсисе).

PCSK9 уменьшает захват LPS рецепторами LDL в печени, вследствие чего свободные LPS избыточно стимулируют иммунный ответ организма в отношении

патогена, что приводит к развитию сепсиса. Таким образом, ингибирование PCSK9 является целесообразным для сохранения функции рецептов LDL печени с целью обеспечения системного клиренса патогенов и детоксикации в ответ на сепсис. При этом, кроме антибиотикотерапии, в настоящее время не имеется эффективных средств лечения сепсиса или септического шока.

В случае сердечно-сосудистых заболеваний существует несколько вариантов ингибирования PCSK9. Статины по сути осуществляют повышающую регуляцию PCSK9 в клетках HepG2 и в первичных гепатоцитах человека за счет повышенной экспрессии SREBP-2, являющегося фактором транскрипции, который осуществляет повышающую регуляцию как гена LDLR, так и гена PCSK9. Так как повышенный уровень PCSK9 уменьшает количество рецепторов LDL на клеточной поверхности, увеличение доз статинов не смогло обеспечить достижение пропорционального эффекта снижения уровня LDL-холестерина.

Два моноклональных антитела (mAb), которые селективно связываются с внеклеточным PCSK9 и предупреждают его взаимодействие с рецептором LDL, представляющие собой алирокумаб и эволокумаб, недавно получили одобрение FDA для применения с целью снижения уровней LDL-холестерина. В клинических испытаниях алирокумаб продемонстрировал приблизительно 50% уменьшение уровней LDL по сравнению с плацебо. Elbitar et al., *Expert Opin Therapeutic Patents* 2016 26:1377-1392. Пациенты, принимающие эволокумаб, продемонстрировали приблизительно 60-75% уменьшение уровней LDL. Эффективность этих лекарственных средств демонстрирует потенциал применения ингибиторов PCSK9 в качестве эффективных лекарственных средств для тех, кто страдает гиперхолестеринемией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако, оба лекарственных средства на основе антитела требуют внутривенного введения и могут вызывать аллергические реакции или другие вредные иммунные ответы в организме.

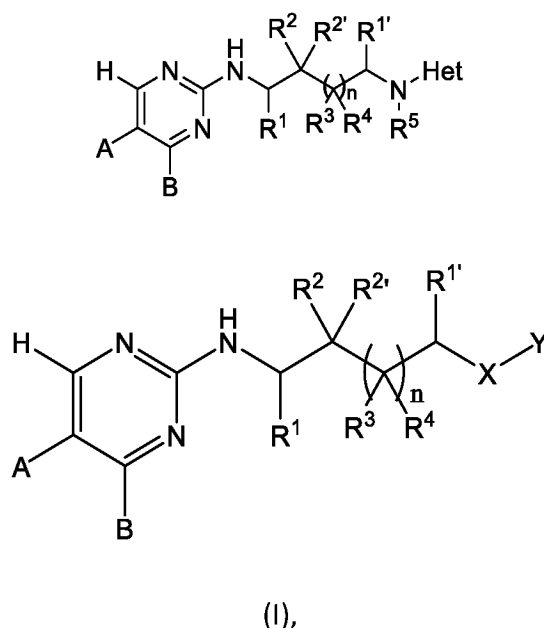
Конструированию и разработке эффективных лекарственных средств часто способствует информация о том, как соединение взаимодействует с его биологической мишенью, такой как PCSK9. Cunningham et al. описали трехмерную кристаллическую структуру PCSK9 и идентифицировали различные области, такие как С-концевой домен, который является более гибким, чем другие участки белка. (Cunningham et al. *Nature Struct. Bio.* 2007 14:413-419). Таким образом, интерес в отношении ингибиторов PCSK9

был направлен на то, как различные низкомолекулярные вещества могут взаимодействовать с поверхностями или карманами в PCSK9.

Для сердечно-сосудистых заболеваний часто требуется осуществление контроля в течение всей жизни человека, в отличие от инфекции, которая может быть эпизодической. Таким образом, простота дозирования и введения становятся ключевыми факторами в соблюдении пациентом предписанного режима поддерживающей лекарственной терапии. Существует необходимость в ингибиторах PCSK9 с увеличенной эффективностью и большей простотой введения, что может быть достигнуто за счет низкомолекулярных ингибиторов PCSK9.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе раскрыты соединения формулы (I):



где:

A выбран из H, галогена, гидроксигруппы, алкила, тиаалкила, алкенила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-C(O)OR^6$ и $-C(O)NR^6R^7$;

B выбран из H, алкила и галогена, или

A и B взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероарила;

X представляет собой NR^5 или O;

каждый из R^1 и $R^{1'}$ независимо выбран из H и алкила; или

если n равняется 0, то R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное циклоалкильное или циклоалкенильное кольцо;

R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, гидроксialкила, алкиламино, циано и гидроксид; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

$R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$R^{2'}$ выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила и циано, или

R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H или алкил; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; и

R^5 представляет собой H или алкил; или

R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или алкил;

Y выбран из арила, гетероарила и гетероцикла;

и

n равняется 0 или 1. В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, подходящая для применения в отношении субъекта при лечении или предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая эффективное количество любого из соединений, описанных в данном документе (например, соединения по настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I)), и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для применения в лечении или предупреждении состояния или заболевания, описанных в данном документе.

В данном документе раскрыты способы лечения заболеваний и состояний, применительно к которым благоприятный эффект оказывает ингибирование PCSK9. Такие заболевания включают без ограничения сердечно-сосудистые заболевания, такие как гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гиперлипопротеинемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия, дислипопротеинемия, атеросклероз, стеатоз печени, метаболический синдром и коронарная болезнь сердца.

Другие заболевания и состояния, которые могут подвергаться лечению с использованием способов, описанных в данном документе, включают без ограничения сепсис и септический шок.

В данном документе предусматриваются средства комбинированной терапии на основе соединений формулы (I) совместно с моноклональными антителами, статинами и другими сердечно-сосудистыми средствами, которые могут усиливать терапевтический благоприятный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы с превышением эффективности, обеспечиваемой вспомогательной терапией в отдельности. Также в данном документе предусматриваются средства комбинированной терапии на основе соединений формулы (I) совместно с антибиотическими средствами, которые могут снижать частоту развития и тяжесть сепсиса или септического шока с превышением эффективности, обеспечиваемой вспомогательной терапией в отдельности.

Также в данном документе раскрыт новый сайт связывания в PCSK9, с которым взаимодействуют соединения формулы I. Определенные признаки, свойственные таким соединениям, такие как трехэлементная структура Н-связей между соединениями, раскрытыми в данном документе, и определенными остатками в С-концевом домене PCSK9, способствуют селективности и аффинности соединений в отношении PCSK9. Данный С-концевой сайт связывания является отличным от каталитического домена PCSK9, который, как подразумевается, является мишенью многих ранее идентифицированных ингибиторов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 изображена кристаллическая структура PCSK9, на которой пунктирной линией продемонстрированы неупорядоченные сегменты.

Фиг. 2 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 152, на котором донор и акцепторы Н-связи

продемонстрированы пунктирными стрелками. Фармакофор охватывает домены M2 и M3.

Фиг. 3 представляет собой схематическое изображение фармакофорной трехкомпонентной структуры Н-связей, на котором продемонстрированы расстояния между акцептором (А) Val589, донором (В) Val589 и акцептором (С) Ser636.

Фиг. 4 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 162, на котором донор и акцепторы Н-связи продемонстрированы пунктирными стрелками.

Фиг. 5 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 43, на котором донор и акцепторы Н-связи продемонстрированы пунктирными стрелками.

Фиг. 6 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 60, на котором донор и акцепторы Н-связи продемонстрированы пунктирными стрелками, и пи-катионное связывание продемонстрировано точками.

Фиг. 7 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 5, на котором донор и акцепторы Н-связи продемонстрированы пунктирными стрелками, и пи-катионное связывание продемонстрировано точками.

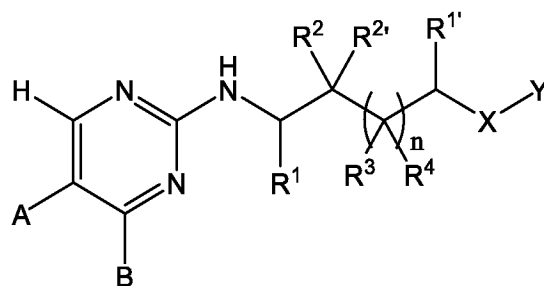
Фиг. 8 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 133, на котором донор и акцепторы Н-связи продемонстрированы пунктирными стрелками, и пи-катионное связывание продемонстрировано точками.

Фиг. 9 представляет собой схематическое изображение кристаллической структуры PCSK9, связанного с соединением 458В, на котором продемонстрировано взаимодействие с N-Н глицина 640.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Соединения

В данном документе раскрыты соединения формулы (I):



(I),

где:

A выбран из H, галогена, гидроксигруппы, алкила, тиаалкила, алкенила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-C(O)OR^6$ и $-C(O)NR^6R^7$;

B выбран из H, алкила и галогена, или

A и B взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероарила;

X представляет собой NR^5 или O;

каждый из R^1 и $R^{1'}$ независимо выбран из H и алкила; или

если n равняется 0, то R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное циклоалкильное или циклоалкенильное кольцо;

R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, гидроксипропила, алкиламино, циано и гидроксигруппы; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

$R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$R^{2'}$ выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила и циано, или

R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H или алкил; или

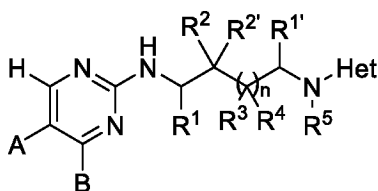
R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; и

R^5 представляет собой H или алкил; или

R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;
 каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или алкил;
 Y выбран из арила, гетероарила и гетероцикла;
 и
 n равняется 0 или 1.

В данном документе раскрыты соединения формулы (I'):



(I'),

где:

A выбран из H, галогена, алкила, тиаалкила, алкенила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-C(O)OR^6$ и $-C(O)NR^6R^7$;

B выбран из H, алкила и галогена;

каждый из R^1 и $R^{1'}$ независимо выбран из H и алкила; или

если n равняется 0, то R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное циклоалкильное кольцо;

R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкиламино, циано и гидрокси; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

$R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$R^{2'}$ выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила и циано, или

R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой H или алкил; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; и

R^5 представляет собой H или алкил; или

R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или
 R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;
 каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или алкил;
 Het представляет собой гетероарил или гетероцикл; и
 n равняется 0 или 1.

Под всеми вариантами осуществления, приведенными ниже и в данном документе, понимаются варианты осуществления как формулы (I), так и формулы (I').

В определенных вариантах осуществления представлено соединение по п. 1, где A выбран из H, гидрокси, тиаalkила, алкила, алкокси, ацилокси, циано, циклоalkила, $-C(O)OR^6$ и $-C(O)NR^6R^7$.

В определенных вариантах осуществления A представляет собой H, тогда как в других вариантах осуществления A представляет собой алкил, такой как тиаalkил. В определенных вариантах осуществления A выбран из $-SCH_3$, $-SCHF_2$ и $-OCHF_2$. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой алкокси. В других вариантах осуществления A представляет собой циклоalkил. В определенных вариантах осуществления B представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления A и B взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием пиррольного или тиенильного кольца, которые являются незамещенными или замещенными одним или несколькими алкилами.

В определенных вариантах осуществления X предпочтительно представляет собой NR₅. В других вариантах осуществления Y предпочтительно представляет собой гетероарил или гетероцикл.

В определенных вариантах осуществления каждый из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой H. При этом, если n равняется 0, то R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 4-8-членное циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления циклоalkил является моноциклическим или бициклическим. В других вариантах осуществления R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 4-8-членное циклоалкенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильное кольцо представляет собой цикlopентильное кольцо,

такое как *S,S*-циклопентил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильное кольцо замещено гидроксилом или гидроксильным алкилом.

В определенных вариантах осуществления R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, алкиламино, циано и гидроксильного. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} -алкил. R^2 может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, амидо, циано, гидроксильного и гетероциклического. В некоторых вариантах осуществления $R^{2'}$ представляет собой C_{1-3} -алкил, тогда как в других вариантах осуществления $R^{2'}$ представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В других вариантах осуществления $R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В определенных вариантах осуществления R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-3} -алкил, тогда как в других вариантах осуществления R^3 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В других вариантах осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо. В других вариантах осуществления R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой моноциклический гетероарил, такой как без ограничения пиридинил, пирозинил, пиримидинил и тиазолил. В других вариантах осуществления Y представляет собой моноциклический гетероарил, такой как без ограничения пиридинил, пирозинил и пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления Y выбран из триазенила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пирозолила и триазолила. Моноциклический гетероарил может являться незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкоксигетероалкила, алкоксикарбонильного, амидо, карбокси, циано, галогена, гетероарила, нитро, сульфонамидо и тетроалкила. В другом варианте осуществления Y представляет собой моноциклический гетероарил, который может являться незамещенным или

замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, тиаалкила, алкокси, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, циано, галогена, арила, гетероарила, гетероциклила, нитро, сульфонамидо и тиаалкила.

В определенных вариантах осуществления моноциклический гетероарил замещен арилом, гетероарилом или гетероциклилом, выбранным из фенила, пиридинила, 2-гидроксипиридинила, пиперидинонила, 2-гидрокси-1-метилпиридинила, триазолила, имидазолидинонила, пиримидонила, 2-гидроксиизохинолинила, 3-гидроксипиридазинила, пирролидинонила, пиазолила и морфолинонила. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления Y представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил замещен гетероарилом или гетероциклилом, которые замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, алкила, алкокси, гидроксид, карбокси, -CO₂алкила и тетразолила. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления моноциклический гетероарил находится в пара-положении A относительно X.

В других вариантах осуществления Y представляет собой бициклический гетероарил, такой как без ограничения бензотиазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, триазолопиридинил, тиазолопиридинил, хинолинил и хиноксалинил. Бициклический гетероарил может являться незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, тиаалкила, алкокси, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, циано, галогена, гетероарила, нитро и сульфонамидо. В определенных вариантах осуществления бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из тиаалкила, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, галогена и гетероарила.

В определенных вариантах осуществления Y замещен заместителем амидо, характеризующимся формулой $-C(O)NR^8R^9$ или $-NR^9C(O)R^{10}$, где каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из H, алкила, гетероциклила и гетероарила; или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо; и R¹⁰ представляет собой алкил.

В определенных вариантах осуществления Y замещен заместителем сульфонамидо, характеризующимся формулой $-S(O)_2NR^8R^9$ или $-NR^9S(O)_2R^{10}$; где каждый из R⁸ и R⁹ независимо выбран из H, алкила и гетероарила; или R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо; и R^{10} представляет собой алкил.

Под всеми вышеуказанными вариантами осуществления переменной Y в формуле (I) также понимаются варианты осуществления переменной Het в формуле (I').

В определенных вариантах осуществления каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила, этила, триазиола и пиазола. В вариантах осуществления, где один или оба из R^8 и R^9 представляют собой алкил, каждый алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранным из метила, метокси, карбокси, циано, гидроксид, диметиламино, этоксикарбонил, фенил, метоксифенил, оксадиазола, тетразола, 2-метилтетразола, триазиола, 1-метилтриазиола, 4-метилтриазиола и 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онил. В определенных вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азирадина, изотиазолидин-1,1-диоксида, азетидина, тиазол-4(5H)-он, морфолин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, тиоморфолин-1,1-диоксида, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана. В некоторых вариантах осуществления R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из 2,8-дiazаспиро[5,5]ундецена, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиазина, октагидропиазино[2,1-c][1,4]оксазина, тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин, 2-окса-8-азаспиро[4.5]декана, тетрагидропирроло[3,4-c]пиазола, тиоморфолин, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-он, тетрагидро-1,7-нафтиридин, 1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-он, тетрагидропирроло[3,4-d]имидазола, пиримидин, 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана, гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиазин-3-он, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[с]пиррола, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазина, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонана, 2,6-дiazаспиро[3.4]октана, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана, 1-окса-8 λ^2 -азаспиро[4.5]декана, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, тетрагидрофуран, оксадиазола, триазола, пиридинон, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-3(2H)-он, пиперидинон, 3,6-дiazабикло[3.1.1]гептана, 5-окса-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, пиазола и пиридазин-3(2H)-он.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкоксикарбонил, галоген, гидроксид, циано, карбокси и гетероцикла. В определенных вариантах осуществления гетероциклическое кольцо является

незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, этоксикарбонила, галогена, гидроксид, циано, карбокси и оксетанила.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтический препарат, подходящий для применения по отношению к пациенту-человеку, содержащий любое из соединений, указанных выше (например, соединение согласно настоящему изобретению, такое как соединение формулы (I), и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для применения в лечении или предупреждении состояния или заболевания, описанных в данном документе.

Любые из раскрытых соединений могут применяться в изготовлении лекарственных препаратов для лечения любых заболеваний или состояний, раскрытых в данном документе.

Определения

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Следующие ссылки предоставляют специалисту в данной области техники общие определения многих терминов, применяемых в данном раскрытии: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иначе.

В настоящем раскрытии выражения “содержит”, “содержащий”, “включающий” и “имеющий” и т. п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать “включает”, “включающий” и т. п.; аналогично выражения “состоящий по сути из” или “состоит по сути из” имеют значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и являются открытыми, допускающими наличие не только того, что упоминается, при условии, что основные или новые характеристики того, что упоминается, не изменяются при наличии не только того,

что упоминается, но и исключают варианты осуществления из предшествующего уровня техники.

Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, применяемый в данном документе термин “или” понимают как включающий. Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемые в данном документе формы единственного числа понимают как означающие единственное или множественное число.

Термин “ацил” является принятым в данной области техники и означает группу, представленную общей формулой гидрокарбил- $C(O)-$, предпочтительно алкил- $C(O)-$.

Термин “ациламино” является принятым в данной области техники и означает аминогруппу, замещенную ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил- $C(O)NH-$.

Термин “ацилокси” является принятым в данной области техники и означает группу, представленную общей формулой гидрокарбил- $C(O)O-$, предпочтительно алкил- $C(O)O-$.

Термин “алкокси” означает алкильную группу, предпочтительно низшую алкильную группу, к которой присоединен атом кислорода. Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин “алкоксиалкил” означает алкильную группу, замещенную алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил- O -алкил.

Термин “алкенил”, используемый в данном документе, означает алифатическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, и включает как “незамещенные алкенилы”, так и “замещенные алкенилы”, последние из которых означают фрагменты алкенила, содержащие заместители, заменяющие атом водорода при одном или нескольких атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут иметься при одном или нескольких атомах углерода, которые образуют или не образуют одну или несколько двойных связей. Более того, такие заместители включают все те, которые рассматриваются для алкильных групп, как рассмотрено ниже, за исключением тех, которые недопустимы с точки зрения стабильности. Например, рассматривается замещение алкенильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин “алкильная” группа или “алкан” означает неразветвленный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Как правило, неразветвленная или разветвленная алкильная группа содержит от 1 до

приблизительно 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до приблизительно 10, если не указано иное. Примеры неразветвленных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Неразветвленные или разветвленные C_1 - C_6 алкильные группы также называются “низшими алкильными” группами.

Более того, термин “алкил” (или “низший алкил”), применяемый во всем описании, примерах и формуле изобретения, включает как “незамещенные алкилы”, так и “замещенные алкилы”, последние из которых относятся к алкильным фрагментам, содержащим заместители, заменяющие атом водорода при одном или нескольких атомах углерода главной цепи углеводорода. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиацетат или тиаформилат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидо, сульфонил, гетероцикл, алкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, могут сами по себе быть замещены, если необходимо. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорила (включая фосфонат и фосфинат), сульфонила (включая сульфат, сульфоамидо, сульфоамид и сульфонат) и силильных групп, а также эфиров, алкилтиогрупп, карбонил (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), $-CF_3$, $-CN$ и т. п. Иллюстративные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкоксилами, алкилтиогруппами, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами, $-CF_3$, $-CN$ и т. п.

Когда термин “ C_{x-y} ” используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевается, что он включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин “ C_{x-y} алкил” означает замещенные или незамещенные насыщенные углеводородные группы, включающие неразветвленные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д., при этом C_0 алкил обозначает атом водорода, где группа находится в конечном положении, если связь является внутренней.

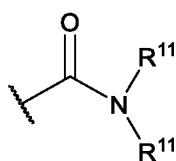
Термины “C₂-алкенил” и “C₂-алкинил” означают замещенные или незамещенные ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

Термин “алкиламино”, используемый в данном документе, означает аминогруппу, замещенную по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин “алкилтио”, используемый в данном документе, означает тиольную группу, замещенную алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил-S-.

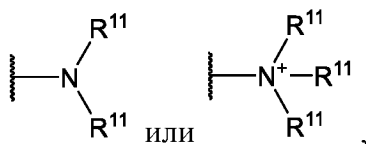
Термин “алкинил”, используемый в данном документе, означает алифатическую группу, содержащую по меньшей мере одну тройную связь, и подразумевается, что он включает как “незамещенные алкинилы”, так и “замещенные алкинилы”, последние из которых означают фрагменты алкинила, содержащие заместители, заменяющие атом водорода при одном или нескольких атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут иметься при одном или нескольких атомах углерода, которые образуют или не образуют одну или несколько тройных связей. Более того, такие заместители включают все те, которые рассматриваются для алкильных групп, как рассмотрено выше, за исключением тех, которые недопустимы с точки зрения стабильности. Например, рассматривается замещение алкинильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин “амид”, используемый в данном документе, означает группу



где каждый R¹¹ независимо представляет собой атом водорода или гидрокарбильную группу, или два R¹¹, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины “амин” и “амино” являются принятыми в данной области техники и означают как незамещенные, так и замещенные амины и их соли, например, фрагменты, которые могут быть представлены

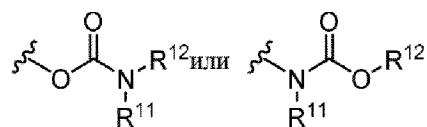


где каждый R^{11} независимо представляет собой атом водорода или гидрокарбильную группу, или два R^{11} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин “аминоалкил”, используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную аминогруппой.

Термин “аралкил”, используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную арильной группой.

Термин “арил”, используемый в данном документе, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин “арил” также включает полициклические кольцевые системы, содержащие 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 представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин “карбамат” является принятым в данной области техники и означает группу



где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой атом водорода или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^{11} и R^{12} , взятые вместе с промежуточным(промежуточными) атомом(атомами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины “карбоцикл” и “карбоциклический”, используемые в данном документе, означают насыщенное или ненасыщенное кольцо, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Термин “карбоцикл” включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Термин “карбоцикл” включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин “конденсированный карбоцикл” означает бициклический карбоцикл, где в каждом из колец два смежных атома являются общими с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, цикlopентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, насколько позволяет валентность, включена в определение “карбоциклический”. Иллюстративные “карбоциклы” включают цикlopентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Иллюстративные конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. “Карбоциклы” могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, способных нести атом водорода.

“Циклоалкильная” группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. “Циклоалкил” включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до приблизительно 10 атомов углерода, более типично от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин “конденсированный циклоалкил” означает бициклический циклоалкил, где в каждом из колец два смежных атома являются общими с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец.

“Циклоалкенильная” группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей.

Термин “карбоциклилалкил”, используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную карбоциклической группой.

Термин “карбонат” является принятым в данной области техники и означает группу $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин “карбокси”, используемый в данном документе, означает группу, представленную формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин “сложный эфир”, используемый в данном документе, означает группу $-\text{C(O)OR}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин “простой эфир”, используемый в данном документе, означает гидрокарбильную группу, связанную посредством атома кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, заместитель гидрокарбильной группы, представляющий собой эфир, может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть либо симметричными, либо несимметричными. Примеры эфиров включают без ограничения гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают “алкоксиалкильные” группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины “галогено” и “галоген”, используемые в данном документе, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины “гет-аралкил” и “гетероаралкил”, используемые в данном документе, означают алкильную группу, замещенную гет-арильной группой.

Термин “гетероалкил”, применяемый в данном документе, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и по меньшей мере одному гетероатому, где отсутствуют два смежных гетероатома.

Термины “гетероарил” и “гет-арил” включают замещенные или незамещенные ароматические структуры с одним кольцом, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, кольцевые структуры которых содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины “гетероарил” и “гет-арил” также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы.

Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Термин “гетероатом”, используемый в данном документе, означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительные гетероатомы представляют собой атомы азота, кислорода и серы.

Термины “гетероциклил”, “гетероцикл” и “гетероциклический” означают замещенные или незамещенные неароматические кольцевые структуры, предпочтительно 3-10-членные кольца, более предпочтительно 3-7-членные кольца, кольцевые структуры которых содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины “гетероциклил” и “гетероциклический” также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т. п.

Термин “гетероциклилалкил”, используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную гетероциклической группой.

Термин “гидрокарбил”, используемый в данном документе, означает группу, которая связана посредством атома углерода, который не имеет заместителей, представляющих собой =O или =S, и которая обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную главную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы, подобные метилу, этоксиэтилу, 2-пиридилу и трифторметилу, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, но заместители, такие как ацетил (который имеет заместитель, представляющий собой =O, при связывающем атоме углерода) и этокси (который связан посредством атома кислорода, а не атома углерода), таковыми не считаются. Гидрокарбильные группы включают без ограничения арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин “гидроксиалкил”, используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную гидроксигруппой.

Если термин “низший” используют вместе с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, то подразумевается, что он включает группы, где в заместителе присутствуют десять или меньше атомов, отличных от атомов водорода, предпочтительно шесть или меньше. “Низший алкил”, например, означает алкильную группу, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В определенных вариантах осуществления заместители, представляющие собой ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, определенные в данном документе, представляют собой соответственно низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси вне зависимости от того, находятся ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как в перечислениях гидроксильного и алкильного (в таком случае, например, атомы в арильной группе не учитывают, когда считают атомы углерода в заместителе, представляющем собой алкил).

Термины “полицикл”, “полицикл” и “полициклический” означают два или больше колец (например, циклоалкилов, циклоалкенилов, циклоалкинилов, арилов, гетероариев и/или гетероциклов), в которых два или больше атомов являются общими для двух смежных колец, например, кольца представляют собой “конденсированные кольца”. Каждое из колец полицикла может являться замещенным или незамещенным. В определенных вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

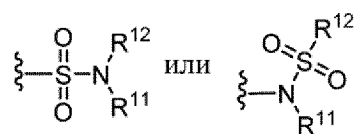
Термин “силан” означает кремниевый фрагмент, к которому присоединены три гидрокарбильных фрагмента.

Термин “замещенный” означает фрагменты, содержащие заместители, заменяющие атом водорода при одном или нескольких атомах углерода главной цепи. Будет понятно, что термины “замещение” или “замещенный” включают подразумеваемое условие, что такое замещение находится в соответствии с допустимыми значениями валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию устойчивого соединения, которое, например, не претерпевает произвольных преобразований, таких как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д. При использовании в данном документе термин “замещенный” предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических

соединений. Допустимые заместители могут представлять собой один или несколько заместителей, и при этом могут представлять собой такие же или разные заместители для подходящих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как атом азота, могут иметь заместители, представляющие собой атом водорода, и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые соответствуют значениям валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тιοацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидо, сульфонил, гетероцикл, алкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители могут сами по себе быть замещенными, если необходимо. Если конкретно не указано, что химические фрагменты являются “незамещенными”, то ссылки на них в данном документе понимаются как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на “арильную” группу или фрагмент потенциально включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин “сульфат” является принятым в данной области техники и означает группу $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемую соль.

Термин “сульфонамид” является принятым в данной области техники и означает группу, представленную общей формулой



где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой атом водорода или гидрокарбил, такой как алкил, или R^{11} и R^{12} , взятые вместе с промежуточным(промежуточными) атомом(атомами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин “сульфоксид” является принятым в данной области техники и означает группу $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин “сульфонат” является принятым в данной области техники и означает группу SO_3H или ее фармацевтически приемлемую соль.

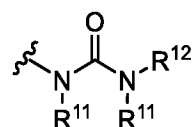
Термин “сульфон” является принятым в данной области техники и означает группу $-S(O)_2-R^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин “тиоалкил”, используемый в данном документе, означает алкильную группу, замещенную тиольной группой.

Термин “сложный тиоэфир”, используемый в данном документе, означает группу $-C(O)SR^{10}$ или $-SC(O)R^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин “простой тиоэфир”, используемый в данном документе, является эквивалентным простому эфиру, где атом кислорода заменен атомом серы.

Термин “мочевина” является принятым в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^{11} и R^{12} независимо представляют собой атом водорода или гидрокарбил, такой как алкил, или в любом случае R^{11} , взятый вместе с R^{12} и промежуточным(промежуточными) атомом(атомами), образует гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин “защитная группа” означает группу атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле обеспечивают маскирование, снижение или предотвращение появления реакционной способности функциональной группы. Как правило, защитную группу при необходимости можно избирательно удалить во время хода синтеза. Примеры защитных групп можно найти у Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Иллюстративные азотные защитные группы включают без ограничения формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил (“CBZ”), трет-бутоксикарбонил (“Boc”), триметилсилил (“TMS”), 2-триметилсилилэтансульфонил (“TES”), тритил и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (“Fmoc”), нитровератрилоксикарбонил (“NVOC”) и т. п. Иллюстративные гидроксилзащитные группы включают без ограничения те, где гидроксильная группа либо ацилирована (эстерифицирована), либо алкилирована, как например, простые бензильные и тритильные эфиры, а также простые алкильные эфиры, простые тетрагидропиранильные эфиры, простые триалкилсилильные эфиры (например, группы TMS или TIPS), простые

гликолевые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и простые аллиловые эфиры.

В настоящем изобретении предусматриваются все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения, как указано в данном документе, где один или несколько атомов заменены на атомы, характеризующиеся одним и тем же атомным номером, но при этом характеризующиеся значениями атомной массы или массового числа, отличными от значений атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такой как ^{36}Cl , фтора, такой как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такой как ^{32}P и серы, такой как ^{35}S .

Некоторые изотопно-меченые соединения, как раскрыто в данном документе, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C , являются пригодными для данной цели с точки зрения простоты их включения и имеющихся средств для обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, появляющиеся вследствие большей метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требуемых дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

Замещение излучающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть пригодным в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения насыщения рецепторов.

В определенных вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть рацемическими. В определенных вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение согласно настоящему изобретению может иметь более приблизительно 30% ее, приблизительно 40% ее, приблизительно 50% ее, приблизительно 60% ее, приблизительно 70% ее, приблизительно 80% ее, приблизительно 90% ее или даже приблизительно 95% или более ее. В определенных вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут

содержать более одного стереоцентра. В определенных таких вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение согласно настоящему изобретению может иметь более чем приблизительно 30% de, приблизительно 40% de, приблизительно 50% de, приблизительно 60% de, приблизительно 70% de, приблизительно 80% de, приблизительно 90% de или даже приблизительно 95% или более de.

В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен с обеспечением преимущественно одного энантиомера соединения (например, формулы (I)). Энантиомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере приблизительно 60 молярных процентов одного энантиомера, или более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 75, приблизительно 90, приблизительно 95 или даже приблизительно 99 молярных процентов. В определенных вариантах осуществления соединение, обогащенное одним энантиомером, по сути не содержит другого энантиомера, при этом “по сути не содержит” означает, что вещество, о котором идет речь, составляет менее приблизительно 10%, или менее приблизительно 5%, или менее приблизительно 4%, или менее приблизительно 3%, или менее приблизительно 2%, или менее приблизительно 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержат приблизительно 98 грамм первого энантиомера и приблизительно 2 грамма второго энантиомера, то будет указано, что она содержит приблизительно 98 молярных процентов первого энантиомера и только приблизительно 2% второго энантиомера.

В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен с обеспечением преимущественно одного диастереомера соединения (например, формулы (I)). Диастереомерно обогащенная смесь может содержать, например, по меньшей мере приблизительно 60 молярных процентов одного диастереомера или больше, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 75, приблизительно 90, приблизительно 95 или даже приблизительно 99 молярных процентов.

Термин “субъект”, в отношении которого предполагается осуществление введения, включает без ограничения людей (т. е. представителей мужского или женского пола

любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, взрослого молодого возраста, взрослого среднего возраста или взрослого пожилого возраста)) и/или других приматов (например, яванских макаков, макаков-резусов); млекопитающих, включая коммерчески важных млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески важных птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела, и/или индейки. Предпочтительные субъекты представляют собой людей.

При использовании в данном документе терапевтическое средство, которое “предупреждает” нарушение или состояние, означает соединение, которое, в пределах статистической выборки, снижает частоту возникновения нарушения или состояния в выборке, предусматривавшей получение средства лечения, по сравнению с контрольной выборкой, не предусматривавшей получение средства лечения, или задерживает проявление или снижает тяжесть одного или нескольких симптомов нарушения или состояния по сравнению с выборкой, не предусматривавшей получение средства лечения.

Термин “лечение” включает виды профилактического и/или терапевтического лечения. Термин “профилактическое или терапевтическое” лечение является принятым в данной области техники и предусматривает введение субъекту одной или нескольких раскрытых композиций. Если его проводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного статуса субъекта), то лечение является профилактическим (т. е. оно обеспечивает защиту субъекта от развития нежелательного состояния), тогда как если его проводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т. е. его целью является уменьшение, снижение выраженности или стабилизация существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Подразумевается, что термин “пролекарство” охватывает соединения, которые при физиологических условиях преобразуются в терапевтически активные средства в соответствии с настоящим изобретением (например, соединение формулы (I)).

Распространенный способ получения пролекарства предусматривает включение одного или нескольких выбранных фрагментов, которые гидролизуются при физиологических условиях с высвобождением требуемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется посредством ферментативной активности субъекта.

Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты

спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами согласно настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления некоторые или все соединения формулы (I) в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, в котором гидроксил исходного соединения представлен в форме сложного эфира, или карбоната, или карбоновой кислоты.

“Эффективное количество”, используемое в данном документе, означает количество, достаточное для достижения требуемого биологического эффекта.

“Терапевтически эффективное количество”, используемое в данном документе, означает количество, достаточное для достижения требуемого терапевтического эффекта.

Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое достаточно для улучшения по меньшей мере одного признака или симптома рака.

“Ответ” на способ лечения может включать уменьшение или снижение выраженности отрицательных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, увеличение количества благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное устранение заболевания, среди прочего.

Аллостерические ингибиторы PCSK9

Авторы настоящего изобретения также определили и охарактеризовали ранее неописанный сайт PCSK9, с которым связываются соединения, раскрытые в данном документе. В результате, авторы настоящего изобретения описали ряд химических признаков, или фармакофор, которые характеризуют соединения, которые могут взаимодействовать с данным сайтом и ингибировать активность PCSK9.

Понятие “фармакофор” не является новым. Впервые оно было представлено Паулем Эрлихом в 1909 году как “молекулярная сеть, которая несет (pharos) необходимые признаки, ответственные за биологическую активность лекарственного средства (pharmacon)”. Ehrlich, *Über den jetzigen stand derchemotherapie*. Chem. Ber. 42:17. Данное определение было дополнительно дополнено в 1977 г. Питером Гундом как “набор структурных признаков в молекуле, который распознается в рецепторном сайте и является ответственным за биологическую активность этой молекулы” Gund, *Three dimensional pharmacophoric pattern searching*. Prog. Mol. Subcell. Biol. 5:117-143. Позднее в

официальных правилах от IUPAC за 1997 г. обобщили понятие следующим образом: “фармакофор представляет собой сочетание пространственных и электронных признаков, необходимое для обеспечения оптимальных супрамолекулярных взаимодействий с конкретной биологической мишенью и для запуска (или блокировки) ее биологического ответа” Wermuth, C.-G. et al. 1998 *Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)*. *Pure Appl. Chem.* 70:1129-1143. Таким образом, фармакофор представляет собой не особенную молекулу или конкретное объединение функциональных групп, а толкование, которое учитывает общие возможности молекулярного взаимодействия группы соединений с их целевой структурой. Фармакофор можно рассматривать как наиболее общие закономерности между рядом активных молекул. Фармакофоры обычно определяют в помощь фармакофорических идентификаторов, которые включают H-связывание, сайты гидрофобных и электростатических взаимодействий, определенные атомами, кольцевыми центрами и допустимыми точками.

С применением взаимоотношений структура-активность, описанных ниже и в данном документе, авторы настоящего изобретения описали фармакофор, который связывает PCSK9 и ингибирует его активность. PCSK9 характеризуется наличием трех известных доменов: продомена, каталитического домена и С-концевого домена. *Cunningham* на с. 414. В активном сайте PCSK9 серин-протеазная каталитическая трехкомпонентная структура, состоящая из Ser386, His226 и Asp186, была описана как такая, которая взаимодействует с LDLR и облегчает его поглощение в клетку и последующую деградацию. С помощью исследования мутантных форм с потерей функции было показано, что С-концевой домен также является необходимым для деградирующей активности, но он может не связывать LDLR. Сайт связывания, описанный в данном документе, локализован на С-концевом домене. Без ограничения какой-либо теорией, раскрытые ингибиторы могут осуществлять аллостерическое действие с модифицированием конформации и функции С-концевого домена PCSK9 в каком-либо другом месте, а не непосредственно связываться в сайте каталитического домена фермента.

С-концевой домен PCSK9 характеризуется наличием трех блоков, обозначенных M1, M2 и M3. Границы блоков были описаны как включающие немного отличающиеся

диапазоны аминокислотных остатков, по мере развития изучения PCSK9. Отличия в диапазонах в основном выполняют функцию идентификаторов локализации и не указывают на какую-либо конкретную активность одного или нескольких конкретных остатков. В некоторых вариантах осуществления домен M1 находится в диапазоне остатков 457-527, домен M2 находится в диапазоне остатков 534-601, и домен M3 находится в диапазоне остатков 608-679. В других вариантах осуществления домен M1 находится в диапазоне остатков 447-530, домен M2 находится в диапазоне остатков 531-604, и домен M3 находится в диапазоне остатков 608-683.

На фиг. 1 представлена кристаллическая структура С-концевого домена. Halgren et al., *J. Chem. Inf. Model.* 2009 49:377-389. На кристаллической структуре в С-концевом домене присутствовали несколько неупорядоченных сегментов и более высокий уровень эластичности. *Cunningham* на с. 416. Экспериментальные результаты в уровне техники указывают на то, что С-концевой домен вовлечен в секрецию PCSK9, которая требуется для его активности в деградации, опосредованной LDLR. *Cunningham* на с. 417. С-концевой домен также принимает участие в нацеливании комплекса PCSK9-LDLR на органеллы, представляющие собой эндосомы/лизосомы, внутри клеток для осуществления деградации. *Saavedra et al. J. Biol. Chem.* 2012 287:43492-43501. Результатом исследований мутантных форм, где удаляли домен M2 PCSK9, была потеря внеклеточной активности фермента, но не его внутриклеточной активности. *Saavedra* на с. 43500. Таким образом, на сегодняшний день описанный сайт связывания, локализованный в С-концевом домене, может влиять на активность PCSK9 в любом из числа известных или неизвестных путей.

Ключевые признаки сайта связывания включают трехкомпонентную структуру связанных водородной связью пар атомов, которые охватывают домены M2 и M3, как показано на фиг. 2. На основе кристаллической структуры PCSK9, связанного с раскрытыми соединениями, соединения формулы I взаимодействуют с сайтом связывания следующим образом.

Тип Н-связывания	Остаток PCSK9	Атом 2-аминопиримидина
Акцептор А	Val 589	Акцептор представляет собой один атом N пиримидина
Донор В	Val 589	Донор представляет собой группу 2-NH

Акцептор С	Ser 636	Акцептор представляет собой другой атом N пиримидина
------------	---------	--

Номера таких положений остатков указаны в соответствии с наиболее распространенной изоформой PCSK9. Изоформа представляет собой пептид или белок, который имеет отличия в его аминокислотной последовательности, но транслируется из того же гена. Однако, по причине включения и делеции некоторых остатков во время транскрипции и трансляции, нумерация аминокислот, описанных в данном документе, в другой изоформе может смещаться. Изоформы также возникают из-за природных различий в генетической последовательности. В настоящее изобретение включены все изоформы PCSK9 и их соответствующие положения остатков в изоформах или других мутантных последовательностях. В некоторых вариантах осуществления изоформы PCSK9 могут характеризоваться приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, приблизительно 99,2%, приблизительно 99,4%, приблизительно 99,6%, приблизительно 98,8% или приблизительно 99,9% гомологией последовательности с PCSK9 человека, характеризующимся последовательностью, приведенной в разделе "Биологические анализы" ниже. Последовательности изоформ (SEQID №№ 1-6) приведены после раздела "Биологические анализы".

Поскольку раскрытые соединения выполняют функцию как акцептора А Н-связи при атоме азота пиримидинила, так и донора В при 2-NH- его 2-аминопиримидинильной группы в отношении Val589, связывающая трехкомпонентная структура в сайте связывания образуется из двух остатков PCSK9. Другой атом азота пиримидинила связывается в качестве акцептора С Н-связи с Ser636. Длина связей между каждым из атомов трехкомпонентной структуры фармакофора, раскрытого в данном документе, составляет от приблизительно 2,3 Å до приблизительно 2,5 Å, как показано на фиг. 3. Например, акцептор А находится на расстоянии 2,3-2,4 Å от донора В и 2,3-2,5 Å от акцептора С. Донор В находится на расстоянии 2,3-2,5 Å от акцептора С.

Как показано ниже, три атома азота 2-аминопиримидинильного ядра раскрытых соединений взаимодействуют с трехкомпонентной структурой. Аналоги, у которых

отсутствует один из таких признаков связывания, не проявляют выявляемого связывания с PCSK9 человека.



Как показано на фиг. 4, данная трехкомпонентная структура Н-связей проявляется в подробно описанных соединениях по настоящему изобретению, таких как соединение 162.

В данном документе раскрыты способы ингибирования PCSK9, предусматривающие приведение PCSK9 в контакт с ингибитором PCSK9, который связывается со связывающим карманом, определенным аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека. В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой аллостерический ингибитор PCSK9. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает приведение поверхности клетки, которая секретирует PCSK9, в контакт с ингибитором PCSK9, который связывается со связывающим карманом, определенным аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает связывание PCSK9, который является внутриклеточным, с ингибитором PCSK9, который связывается со связывающим карманом, определенным аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает приведение клетки, которая экспрессирует PCSK9, в контакт с ингибитором PCSK9, который связывается со связывающим карманом, определенным аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека. В других вариантах осуществления способ предусматривает связывание PCSK9, который находится в плазме крови, с ингибитором PCSK9, который связывается со связывающим карманом, определенным аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор содержит группу, представляющую собой акцептор/донор Н-связи, содержащую два фрагмента-акцептора Н-связи и один фрагмент-донор Н-связи, которая способна выполнять функцию донора Н-связи и выполнять функцию акцептора Н-связи в отношении амидной функциональной группы основной цепи остатка Val589, и выполнять функцию акцептора Н-связи в отношении гидроксиметильной боковой цепи Ser636 PCSK9 человека.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор содержит группу, представляющую собой акцептор/донор Н-связи, содержащую два фрагмента-донора Н-связи и один фрагмент-акцептор Н-связи, которая способна выполнять функцию донора Н-связи и выполнять функцию акцептора Н-связи в отношении амидной функциональной группы основной цепи остатка Val589, и выполнять функцию донора Н-связи в отношении гидроксиметильной боковой цепи Ser636 PCSK9 человека.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор дополнительно содержит один или несколько из

- а) фрагмента-акцептора Н-связи, способного связываться с аминокислотными остатками Ser642, His643 или Val644,
- б) фрагмента-донора Н-связи, способного связываться с аминокислотным остатком Ala637 или Thr641, и
- с) фрагмента, обуславливающего стэкинг-взаимодействие катион-пи, способного связываться с аминокислотным остатком Arg495 или His591,

где группа, представляющая собой акцептор/донор Н-связи, связана с аминокислотными остатками Val589 и

Ser636 PCSK9 человека. В некоторых вариантах осуществления ингибитор дополнительно содержит фрагмент-акцептор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Glu612. Связывание может осуществляться с помощью прямой Н-связи или не прямой Н-связи (например, где возникает Н-связывание, опосредованное водой).

В то время, как Н-связывание трехкомпонентной структуры является общим для ингибирующих соединений, раскрытых в данном документе, некоторые соединения характеризуются наличием дополнительных Н-связей с другими остатками в фармакофоре. Например, как показано на фиг. 5, соединение 43 образует общую трехкомпонентную структуру Н-связей 2-аминопиримидина с фармакофором, и 2-аминобензотиазол образует Н-связь с Ala637 и молекулой воды. Дополнительно

возникает Н-связывание с заместителем сульфонамидо в бензотиазольном кольце. Остаток Val644 представляет собой донора Н-связи, и Ser642 представляет собой акцептора Н-связи.

Кристаллическая структура соединения 60, связанного с фармакофором, продемонстрированная на фиг. 6, иллюстрирует что в дополнение к трехкомпонентной структуре Н-связи, возникают стэкинг-взаимодействия катион-пи между Arg495 в домене М1 и бензоксазольным кольцом. Такие стэкинг-взаимодействия катион-пи также могут возникать с His591 (показан как HIE591) в домене М2, как показано в соединении 5, связанном с сайтом связывания, на фиг. 7. Соединение 5 дополнительно характеризуется наличием Н-связей между His643 и кислородом карбонила и между Thr641 и водородом гидроксильной группы.

Многофункциональность сайтов связывания в отношении связывания с соединениями различной структуры дополнительно проиллюстрирована посредством соединения 133. Как показано на фиг. 8, соединение 133 содержит две 2-аминопиримидинильные функциональные группы, которые взаимодействуют с сайтом связывания. Пиримидинильное кольцо с его тиометильным заместителем связывается с общей трехкомпонентной структурой Н-связей, образованной Ser 636 и Val 589. Пиримидильное кольцо, замещенное метиловым сложным эфиром, образует пять дополнительных Н-связей с Ala637, Val644 и двумя молекулами воды. Стэкинг-взаимодействие катион-пи возникает между His591 (показан как HIE591) и пиримидиновым кольцом. Кроме того, на фиг. 9 проиллюстрировано взаимодействие соединения 458В с N-Н глицина 640.

Замещение около 2-аминопиримидинильного ядра может быть выбрано для задействия комбинации таких признаков аффинности, чтобы способствовать повышенному Н-связыванию или стэкингу катион-пи с повышением, таким образом, аффинности соединения в отношении сайта связывания, что повышает его ингибирующий эффект. Сайт связывания задействует остатки из всех трех субдоменов С-концевого домена. Эластичность фармакофора, который задействует данный сайт связывания, обеспечивает множество возможностей для конструирования соединений, таких как соединения, содержащие 2-аминопиримидильную группу или биоизостерный эквивалент в качестве ядра, со структурами, которые образуют водородную связь с трехкомпонентной структурой (например, с двумя донорами и одним акцептором Н-

связей) и задействуют один или несколько из других элементов аффинности (например, стэкинг-взаимодействие катион-пи и дополнительные сайты Н-связи).

При использовании в данном документе в контексте ингибитора термин “взаимодействует” в отношении одного или нескольких остатков PCSK9 означает прямую или непрямую ассоциацию ингибитора с либо основной цепью фермента, либо боковой цепью любого из указанных остатков. Например, взаимодействия включают ковалентные связи, водородные связи, гидрофобные связи, взаимодействия катион-пи, взаимодействия анион-пи и другие, общеизвестные в данной области техники.

Аминокислоты, связывающиеся с фармакофором ингибиторов – трехкомпонентная структура, образованная между Val589 и Se636, также дополнительно могут взаимодействовать с аминокислотным(аминокислотными) остатком(остатками) в доменах M1, M2 и M3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M2 и по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор дополнительно взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M1 и по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M3. В других вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M1 и по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене M2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с PCSK9 между аминокислотными остатками 558-590 в С-концевом домене M2 и аминокислотными остатками 631-650 в С-концевом домене M3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в бета-цепи 3 и бета-цепи 5 С-концевого домена M2 и в бета-цепи 3 и бета-цепи 4 С-концевого домена M3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с PCSK9, образованным между аминокислотными остатками 558-566 в бета-цепи 3 С-концевого домена M2 и аминокислотными остатками 587-590 в бета-цепи 5 С-концевого домена M2. В других вариантах осуществления ингибитор взаимодействует с карманом в PCSK9, образованным между аминокислотными остатками 631-637 в бета-цепи 3 С-концевого домена M3 и аминокислотными остатками 644-650 в бета-цепи 4 С-концевого домена M3.

Структурную оценку сайта связывания PCSK9 можно осуществлять с применением ряда методик, общеизвестных специалисту в данной области техники. Например, на фиг. 4-8 проиллюстрированы 3D-визуализации взаимодействий между PCSK9 и соединением, определенных с помощью рентгеновских кристаллических структур. Получение и анализ кристаллических структур подробно приведены в примерах ниже. Анализ рентгеновских данных обеспечивает 3D-визуализацию соединения, связанного с PCSK9, где ориентация атомов и расстояния между ними могут указывать на тип присутствующей связи, такой как ковалентная, Н-связь, пи-стэкинг и другие.

Другие способы включают методики компьютерного 3D-моделирования, которые обеспечивают генерируемое компьютером изображение соединения, взаимодействующего с субстратом. Аналогично с данными о кристаллической структуре, программы компьютерного моделирования могут обеспечивать 3D-информацию в виде оболочки поверхности или в шаростержневом формате, демонстрирующих атомы в 3D-решетке. В неограничивающем примере в уровне техники широко распространено применение компьютерной модели раскрытого в данном документе соединения, связанного с PCSK9, для определения того, как и где соединение взаимодействует с PCSK9.

Способы применения

Ген PCSK9 был идентифицирован с применением методик генетического картирования с применением ДНК от субъектов с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией (Abifadel, et al. *Nat. Genet.* 2003 34:154-6). Кодированный белок представляет собой сериновую протеазу, которая главным образом экспрессируется в печени, кишечнике, почке и нервной системе. Без ограничения какой-либо определенной теорией, исследования мутаций в гене указали на то, что ее предполагаемой ролью являлось снижение количества рецепторов LDL на клеточной поверхности независимо от ее каталитической активности. (Abifadel, et al. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2010 20:1547–71). Связывание PCSK9 с рецепторами приводит к их деградации лизосомами. Данная повышенная деградация приводит к увеличению количества циркулирующих липопротеинов низкой плотности LDL (LDL-холестерина). PCSK9 подвергается повышающей регуляции посредством статинов, SREBP-1a и SREBP-2, агониста LXR и инсулина, но при этом подвергается понижающей регуляции посредством пищевого

холестерина, глюкагона, этинилэстрадиола, хенодезоксихолевой кислоты и активируемого желчной кислотой фарнезоидного X-рецептора (FXR) (Maxwell, et al. *J. Lipid Res.* 2003 44:2109–19; Persson et al. *Endocrinology* 2009 150:1140–6; Langhi et al. *FEBS Lett.* 2008 582:949–55). Поскольку повышенный уровень PCSK9 уменьшает количество рецепторов LDL на клеточной поверхности, увеличение доз статинов не обеспечивает достижения пропорциональных результатов в виде снижения уровня LDL-холестерина. Таким образом, в данном документе раскрыты способы лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, применительно к которым благоприятный эффект оказывает ингибирование PCSK9, вследствие чего обеспечивается снижение уровня LDL-холестерина.

В определенных вариантах осуществления раскрытые способы ингибирования PCSK9 применяют в отношении субъекта, нуждающегося в этом, вследствие чего обеспечивается лечение заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9. Также в данном документе раскрыты способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, предусматривающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, предусматривающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы предупреждения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, предусматривающие введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. Предупреждение явлений со стороны сердечно-сосудистой системы посредством ингибирования PCSK9 было описано, например, в Robinson et al., *Artherosclerosis* 2015 243:593–597.

Иллюстративные сердечно-сосудистые заболевания и состояния включают без ограничения дислипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиперлипидемию, гипо-альфа-липопротеинемию, метаболический синдром, осложнения при диабете, атеросклероз, инсульт, сосудистую деменцию, хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца, коронарную болезнь сердца, ретинопатию, воспаление,

тромбоз, заболевание периферических сосудов или застойную сердечную недостаточность.

В определенных вариантах осуществления иллюстративные сердечно-сосудистые заболевания и состояния включают без ограничения гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, гиперлипопротеинемию, гипертриглицеридемию, дислипидемию, дислипопротеинемию, атеросклероз, стеатоз печени, метаболический синдром и коронарную болезнь сердца. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперхолестеринемию, такую как семейная гиперхолестеринемия или аутосомно-доминантная гиперхолестеринемию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой гиперлипидемию. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой коронарную болезнь сердца.

В определенных вариантах осуществления раскрытые способы лечения могут обеспечивать снижение высоких уровней циркулирующего холестерина в сыворотке крови, такого как LDL-холестерин и VLDL-холестерин. Кроме того, раскрытые способы являются применимыми для снижения уровней циркулирующих триглицеридов в сыворотке крови, циркулирующего липопротеина А в сыворотке крови, циркулирующих LDL и атерогенных липопротеинов в сыворотке крови. В определенных вариантах осуществления заболевания или состояния, лечение которых осуществляют с помощью раскрытых соединений и композиций, включают атеросклероз и образование атеросклеротических бляшек. Для субъектов, у которых имеется мутация с приобретением функции в гене PCSK9, лечение с помощью раскрытых соединений и композиций также оказывает благоприятный эффект, обуславливаемый противодействием мутации посредством осуществляемого ими ингибирования PCSK9.

Ингибирование PCSK9 также продемонстрировало терапевтический благоприятный эффект при лечении сепсиса у субъекта. Септический шок представляет собой зачастую фатальное осложнение тяжелой микробной инфекции (сепсиса), которая вызывает неконтролируемый системный воспалительный ответ и последующую недостаточность органов. Сепсис инициируется микробными клеточными стенками, которые содержат компоненты, представленные липидами патогенов, такие как липополисахариды (LPS; грамотрицательные бактерии). LPS являются

высокоэффективными лигандами к рецепторам врожденной иммунной системы млекопитающих [Toll-подобным рецепторам (TLR)] и, таким образом, занимают важное место в септическом воспалительном ответе (септическом шоке или сепсисе). PCSK9 уменьшает захват LPS рецепторами LDL в печени, вследствие чего свободные LPS избыточно стимулируют иммунный ответ организма в отношении патогена, что приводит к развитию сепсиса. Ингибирование PCSK9 является благоприятным для сохранения функции рецепторов LDL печени с целью обеспечения системного клиренса патогенов и детоксикации в ответ на сепсис (см., например, Walley et al *Sci. Translat. Med.* 2014 6:1-10).

В данном документе раскрыты способы лечения сепсиса или септического шока, предусматривающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления раскрытые способы лечения являются применимыми для увеличения захвата LPS. В определенных вариантах осуществления предусматривается способ уменьшения воспалительного ответа, индуцированного сепсисом или септическим шоком.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, отличное от человека. При введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны из уровня техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологический забуференный солевой раствор, или другие растворители или среды-носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые минуют транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по сути апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для влияния на отложенное высвобождение средства или для избирательного нацеливания на одну или

несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в такой стандартной лекарственной форме, как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизированный состав для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекционная лекарственная форма или т. п. Композиция может также находиться в трансдермальной системе доставки, например, трансдермальном пластыре. Композиция может также находиться в растворе, подходящем для местного введения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые средства, которые влияют, например, на стабилизацию, увеличение растворимости или на увеличение всасывания соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие средства, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемое средство, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой систему доставки самоэмульгирующегося лекарственного средства или систему доставки самомикроэмульгирующегося лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может содержать включенное в нее, например, соединение согласно настоящему изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просты в изготовлении и введении.

Фраза “фармацевтически приемлемый” применяется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями субъекта, не вызывая чрезмерную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию или другую проблему или осложнение, соизмеримые с обоснованным соотношением польза/риск.

Фраза “фармацевтически приемлемый носитель”, применяемая в данном документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное

вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть “приемлемым” в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для субъекта. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как кокосовое масло и виды воска для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту посредством любого из множества путей введения, включая, например, пероральный (например, в виде жидкой лекарственной формы для перорального введения в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальный, ректальный или вагинальный (например, в виде вагинального суппозитория, крема или пены); парентеральный (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или интратекальный в виде, например, стерильного раствора или суспензии); назальный; внутрибрюшинный; подкожный; трансдермальный (например, в виде пластыря, наносимого на кожу); и местный (например, в виде крема, мази или спрея, наносимого на кожу, или в виде глазных капель). Соединение может также быть составлено для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности относительно подходящих путей введения и композиций, подходящих для них, можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в них патентах.

Составы в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы будет, как правило, таким количеством соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В целом, из ста процентов данное количество будет находиться в диапазоне от приблизительно 1 процента до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

Способы получения таких составов или композиций включают стадию обеспечения совмещения активного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, с носителем и необязательно одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В целом, составы получают путем обеспечения однородного и непосредственного совмещения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими из них, и затем при необходимости придания продукту формы.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с применением ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагаканта), лиофилизированных составов, порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа “масло-в-воде” или “вода-в-масле”, или в виде настойки или сиропа, или в виде пастилок (с применением инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахарозы и аравийской камеди) и/или в виде средств для полоскания рта и т. п., при этом каждая содержит предварительно определенное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для получения твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже,

порошков, гранул и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или средства, увеличивающие период полувыведения, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или силильная кислота; (2) связующие средства, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или арабийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) средства для замедления схватывания, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) смазывающие средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие средства, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красящие средства. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетка может быть изготовлена с помощью прессования или формования необязательно с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с применением связующего средства (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Формованные таблетки могут быть изготовлены с помощью формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут быть делимыми или полученными с покрытиями

и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических средств. Они могут также быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, содержащегося в них, с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в изменяющихся пропорциях для обеспечения требуемых профилей высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы с помощью, например, фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или с помощью включения в их состав стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторых других стерильных инъекционных средах, непосредственно перед применением. Такие композиции могут также необязательно содержать затемняющие средства и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают только активный(активные) ингредиент(ингредиенты) или предпочтительно в некоторых участках желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры композиций для заливки, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также находиться в микроинкапсулированной форме, если необходимо, с одним или несколькими вышеописанными вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизированные составы для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут также содержать вспомогательные средства, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, красители, парфюмерные и консервирующие средства.

Суспензии в дополнение к активным соединениям могут содержать суспендирующие средства, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые могут быть получены путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, кокосовое масло, полиэтиленгликоль, суппозиторный воск или салицилат, и которые при этом являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут подвергаться размягчению в полости прямой кишки или влагалища и высвобождать активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в ротовую полость могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или спрея для перорального применения, или мази для перорального применения.

В качестве альтернативы или дополнительно композиции могут быть составлены для доставки с помощью катетера, стента, проводника или другого внутрисветного устройства. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно пригодна для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, которые являются подходящими для вагинального введения, также включают составы для вагинальных суппозиториев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих такие подходящие носители, известные из уровня техники.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активное соединение может быть смешано при стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в дополнение к активному соединению вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды, а также летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения согласно настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы можно получать посредством растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Усилители всасывания могут также применяться для увеличения переноса соединения через кожу. Скорость такого переноса можно контролировать либо путем размещения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Предполагается, что составы для офтальмологического применения, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Иллюстративные составы для офтальмологического применения описаны в публикациях заявок на патенты США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержания которых включено в данный документ посредством ссылки. При необходимости жидкие составы для офтальмологического применения обладают свойствами, подобными свойствам слезной жидкости, внутриглазной жидкости или жидкой части стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительный путь введения представляет собой локальное введение (например, местное введение, такое как с помощью глазных капель, или введение с помощью имплантата).

Фразы “парентеральное введение” и “вводимый парентерально”, применяемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно с помощью инъекции, и включают без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсульную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекции и инфузии. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат

одно или несколько активных соединений в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента или суспендирующим средством или загустителем.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий, и путем применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение жизнедеятельности микроорганизмов можно гарантировать с помощью включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может потребоваться включение в композиции средств, регулирующих изотоничность, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, продленное всасывание инъекционных фармацевтических форм может обеспечиваться включением средств, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях с целью продления эффекта лекарственного средства требуется замедлить всасывание лекарственного средства после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь за счет применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, характеризующегося плохой растворимостью в воде. Таким образом, скорость всасывания лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы замедленное всасывание

парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем образования микроинкапсулированных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем захвата лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканью организма.

Для применения в способах согласно настоящему изобретению активные соединения можно предоставлять как таковые или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также предусматривать перезаряжаемые или биоразлагаемые устройства. В последнее время были разработаны и протестированы различные полимерные устройства, обеспечивающие медленное высвобождение *in vivo*, для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковоподобные биофармацевтические препараты. Разнообразные биологически совместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно применять для образования имплантата для длительного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, которое при этом не является токсичным для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от разнообразных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения или комбинации соединений или их сложных эфиров, солей или амидов, путь введения, время введения, скорость экскреции конкретного(конкретных) применяемого(применяемых) соединения(соединений), длительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации с конкретным(конкретными)

применяемым(применяемыми) соединением(соединениями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и анамнез субъекта, подлежащего лечению, и подобных факторов, хорошо известных в данной области техники, связанной с медициной.

Врач или ветеринар, обладающий средним навыком в данной области техники, может с легкостью определить и назначить требуемое терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения на уровнях, более низких, чем необходимые для достижения требуемого терапевтического эффекта и постепенно увеличивать дозировку до достижения требуемого эффекта. Под “терапевтически эффективным количеством” подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения требуемого терапевтического эффекта. В целом, следует понимать, что эффективное количество соединения будет изменяться в соответствии с весом, полом, возрастом и анамнезом субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать без ограничения тяжесть состояния субъекта, нарушение, подлежащее лечению, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического средства, подлежащего введению с соединением согласно настоящему изобретению. Большая общая доза может быть доставлена с помощью нескольких введений средства. Способы определения эффективности и дозировки являются известными специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison’s Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включен в данный документ посредством ссылки).

В целом, подходящая суточная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах согласно настоящему изобретению, будет представлять собой то количество соединения, которое представляет собой наиболее низкую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза будет в общем зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых по отдельности с подходящими интервалами в течение дня необязательно в стандартных лекарственных формах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будут вводить один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно применять для введения отдельно или совместно с другим типом терапевтического средства. При использовании в данном документе выражение “совместное введение” означает любую форму введения двух или более разных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят тогда, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще является эффективным в организме (например, два соединения одновременно являются эффективными в организме субъекта, что может включать синергетические эффекты двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в отдельном составе, либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить в течение срока между их введениями, составляющего один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделю. Таким образом, субъект, который получает такое лечение, может получить пользу от объединенного эффекта разных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений согласно настоящему изобретению с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами обеспечивает улучшенную эффективность относительно каждого отдельного введения соединения согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы I или Ia) или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В определенных таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивается аддитивный эффект, где аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

Настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтически приемлемых солей соединений согласно настоящему изобретению в композициях и способах согласно настоящему изобретению. Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли согласно настоящему изобретению включают без ограничения алкильные, диалкильные, триалкильные соли или соли тетра-алкиламмония. Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли согласно настоящему изобретению включают без ограничения соли L-аргинина, бенетамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия,

1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамин и цинка.

Предполагается, что в определенных вариантах осуществления соли согласно настоящему изобретению включают без ограничения соли Li, Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут также быть представлены в виде различных сольватов, как например с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т. п. Также могут быть получены смеси таких сольватов. Основой такого сольвата может быть растворитель для кристаллизации, вещество, изначально присутствующее в растворителе для получения или кристаллизации, или вещество, добавленное извне в такой растворитель.

Смачивающие средства, эмульгаторы и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие средства, обеспечивающие высвобождение средства, покрывающие средства, подсластители, ароматизирующие и парфюмерные средства, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в композициях.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) жирорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) метал-хелатирующие средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Примеры

Примеры соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, которые характеризуются применимой биологической активностью, перечислены в таблицах 1-10. ^1H ЯМР-спектроскопию проводили на спектрометре Varian MR-400, работающем при 400 МГц (частота резонанса протонов), оснащенном широкополосной системой измерения линейных величин для обратной детекции с самоэкранирующей z-градиентной катушкой 5 мм $^1\text{H}/n\text{X}$, каналным блоком дейтериевой цифровой стабилизации, квадратурным блоком цифровой детекции с частотным сдвигом компенсации трансмиттера. Химические сдвиги приведены как значения δ в ppm относительно триметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Константы взаимодействия (значения J) приведены в герцах (Гц), и мультиплетности указаны с

применением следующих сокращений (s= синглет, d= дублет, t= триплет, q= квартет, m= мультиплет, br= широкий, nd= не определен).

А. Методика анализа

Способ 1 (кислота FA)

Схема UPLC

Растворители: - А Вода (высокой очистки с помощью блока PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислоты

В Ацетонитрил (класса для далекого УФ) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты

Колонка: - Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм 100 × 2,1 мм. (с защитным картриджем)

Расход: - 0,5 мл/мин.

Градиент:

Время (мин.)	%A	%B
0,00	95	5
1,2	95	5
3,5	0	100
4,9	0	100
5	95	5
6	95	5

Введения: 0,5-2 мкл

УФ-детекция посредством Waters DAD

Начальный диапазон (нм) 210 Конечный диапазон (нм) 400 Разрешение (нм)
1,2

Детекция MS: Waters SQD2, одиночная квадрупольная UPLC-MS

Сканируемый диапазон для данных MS (масса/заряд)

Начало (масса/заряд) 100

Конец (масса/заряд) 700 или 1500, при необходимости
с переключением +ve/-ve

Ионизация представляет собой ESI.

Значения напряжения и температуры для ESI:

Источник 150С 3,5 кВ, капилляр 25В конус

Способ 2 (основание FA)

Схема UPLC

Растворители: - Ацетонитрил (класса для далекого УФ)

Вода (высокой очистки с помощью блока PureLab Option) с 10 mM бикарбоната аммония (гидрокарбоната аммония)

Колонка: - Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм 100 × 2,1 мм (с защитным картриджем).

Расход: - 0,5 мл/мин.

Градиент: - А: Вода/основание В: MeCN/основание

Время	A%	B%
0,00	95	5
1,20	95	5
3,5	0	100
4,90	0	100
5,00	95	5
6,00	95	5

Обычные введения 0,5-2 мкл (концентрация ~ 0,2-1 мг/мл).

УФ-детекция посредством Waters DAD

Начальный диапазон (нм) 210 Конечный диапазон (нм) 400 Разрешение (нм)
1,2

Следы волн другой длины удаляли из данных DAD.

Детекция MS: Waters SQD2, одиночная квадрупольная UPLC-MS

Разделитель потока обеспечивает приблизительно 300 мкл/мин. для масс-спектрометрии

Сканируемый диапазон для данных MS (масса/заряд)

Начало (масса/заряд) 100

Конец (масса/заряд) 700 или 1500, при необходимости
с переключением +ve/-ve

Условия препаративной HPLC с обращенной фазой

Препаративная HPLC

Waters Micromass ZQ/Sample manager 2767

Детектор photodiode array 2996;

Колонка: колонка XTerra Prep MS C18 (5 мкм, 19 × 150 мм, Waters)

Расход: 20 мл/мин. с детекцией MS

Длина волны УФ: 254 нм.

Подвижная фаза: Растворитель А (вода:MeCN:HCO₂H = 95:5:0,05); Растворитель В (вода:MeCN:HCO₂H = 5:95:0,05)

Градиент:

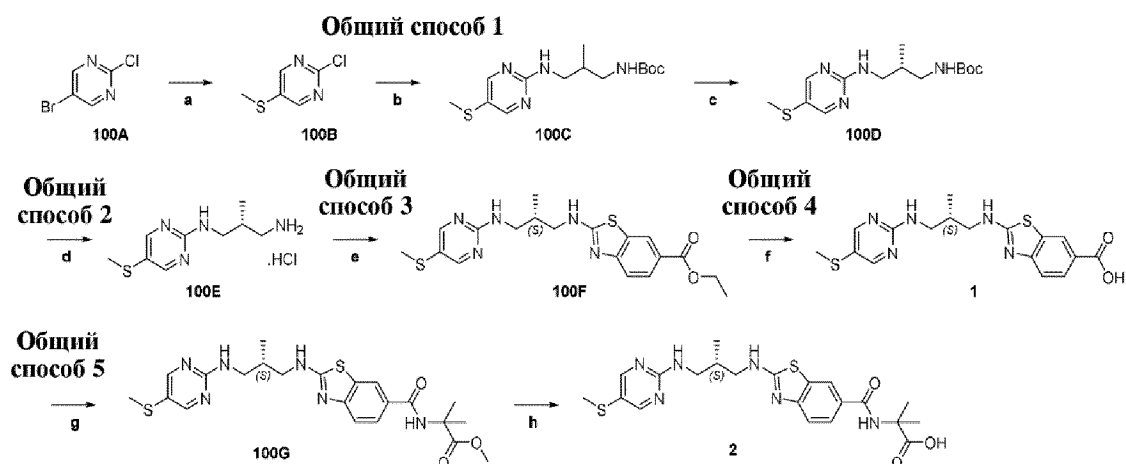
Время (мин.)	%А	%В
0,00	100,0	0,00
1,00	100	0,00
10,00	0,00	100,0
11,00	0,00	100,0
12,00	100,0	0,00

Флэш-хроматографию проводят с применением системы Isolera MPLC (изготовленной Biotage) с применением предварительно заполненных силикагелем картриджей или картриджей с обращенной фазой (поставляемых Biotage или Interchim).

В. Способы химического синтеза

Общие процедуры, применяемые в способах получения соединений по настоящему изобретению, описаны ниже:

Схема 1



a) nBuLi, MeSSMe, THF; b) NH₂CH₂CH(CH₃)CH₂NHBoc, Cs₂CO₃, DMF; c) хиральное разделение путем SFC; d) 4M HCl в 1,4-диоксане; e) этил-2-хлорбензо[d]тиазол-6-карбоксилат, Et₃N, DMF; f) LiOH, EtOH, THF; g) амин, HATU, Et₃N, DMF; h) LiOH, EtOH, THF

2-Хлор-5-(метилтио)пиримидин (100В)

Добавляли диметилдисульфид (13,96 мл, 155,4 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота в охлажденный до -75°C раствор 5-бром-2-хлорпиримидина (100А) (30 г, 155,4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном тетрагидрофуране (700 мл). В данную смесь добавляли по каплям раствор *n*-бутиллития (2,5 М, 68,4 мл, 170,9 ммоль, 1,0 экв.) в течение 1,5 ч., при этом внутреннюю температуру поддерживали в диапазоне от -70°C до -75°C на всех этапах добавления. После окончания добавления смесь перемешивали при -75°C в течение 4,5 ч. и затем гасили путем медленного добавления насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл). Охлаждающую ванну удаляли и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали водой (50 мл) и затем насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное бледно-желтое масло очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-50%), с получением требуемого продукта, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина, в виде воскообразного бледно-желтого твердого вещества (100В). Выход: 7,39 г (29%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,48 (2H, s), 2,54 (3H, s); MS (ESI+) масса/заряд 161 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Общий способ 1

трет-Бутил-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат (100С)

Добавляли *трет*-бутил-(3-амино-2-метилпропил)карбамат (4,79 г, 25,52 ммоль, 1,05 экв.) в перемешиваемую суспензию 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (100В) (3,89 г, 24,31 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (11,85 г, 36,46 ммоль, 1,4 экв.) в безводном диметилформамиде (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении до ~20 мл. Упариваемый раствор разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (75 мл) и соевым раствором (50 мл) и затем высушивали над сульфатом магния. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-50%) с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамата (100С) в виде бледно-желтого масла.

Выход: 6,59 г (86%). MS (ESI+) масса/заряд 313 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-(S)-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат (100D)**

Очищали рацемический *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат (100C) (5 г) с помощью хиральной SFC с применением следующих условий: YMC amylose-C 30/70 MeOH / CO₂, 100 мл/мин., 120 бар, 40°C, GLS 40 фунт/кв. дюйм, система 3900 фунт/кв. дюйм, падение 140 бар, Stacker, DAD 245 нм.

Первый элюированный изомер: 1,3 минуты. *трет*-Бутил-(R)-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат

Выход: 2,05 г. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (s, 2H), 5,79 (dd, J=6,7, 6,7 Гц, 1H), 5,18 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 3,50-3,39 (m, 1H), 3,33-3,14 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (d, J=6,9 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 313 (M+H)⁺.

Второй элюированный изомер: 1,7 минуты. *трет*-Бутил-(S)-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат (100D)

Выход: 2,48 г. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (s, 2H), 5,77-5,69 (m, 1H), 5,15 (dd, J=6,5, 6,5 Гц, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,33-3,16 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,95 (d, J=6,9 Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 313 (M+H)⁺.

Общий способ 2

(R)-2-Метил-N¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорид (100E)

Добавляли раствор хлороводорода (15 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(S)-(2-этил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамату (100D) (600 мг, 2,48 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого продукта, (R)-2-метил-N¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (100E), в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

Выход: 548 мг (100%), соль HCl. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,39 (s, 2H), 8,00-7,96 (m, 3H), 7,72-7,72 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 213 (M+H)⁺.

Общий способ 3

Этил-(*S*)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат (100F)

Добавляли этил-2-хлорбензотиазол-6-карбоксилат (600 мг, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) в перемешиваемый раствор (*R*)-2-метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (100E) (548 мг, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (1,73 мл, 12,44 ммоль, 5,0 экв.) в безводном диметилформамиде (20 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. и затем концентрировали в вакууме до ~5 мл. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и солевым раствором (25 мл), затем высушивали над сульфатом магния. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного желтого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого этил-(*S*)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксилата (100F) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 647 мг (62%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 2H), 8,27 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, *J*=1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 5,83 (dd, *J*=6,7, 6,7 Гц, 1H), 4,38 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,67-3,47 (m, 2H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,40 (dd, *J*=7,2, 7,2 Гц, 3H), 1,07 (d, *J*=7,0 Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 418 (M+H)⁺.

Общий способ 4

(*S*)-2-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоновая кислота (пример 1)

Добавляли моногидрат гидроксида лития (318 мг, 7,75 ммоль, 5,0 экв.) в перемешиваемый раствор этил-(*S*)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксилата (100F) (647 мг, 1,55 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (7 мл) и воде (5 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (5 мл) и данную смесь подкисляли до pH ~3 с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (2 М). Осадок, который образовался, собирали путем фильтрации, промывали водой и затем высушивали в глубоком вакууме с получением требуемого продукта, (*S*)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-

ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоновой кислоты (пример 1), в качестве бледно-желтого твердого вещества.

Общий способ 5

Метил-(*S*)-2-метил-2-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамидо)пропаноат (100G)

Добавляли 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU, 146 мг, 0,385 ммоль, 1,5 экв.) в раствор (*S*)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоновой кислоты (1) (100 мг, 0,257 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (0,36 мл, 2,57 ммоль, 10,0 экв.) и метил-2-амино-2-метилпропаноата гидрохлорида (196 мг, 1,28 ммоль, 4,9 экв.) в диметилформамиде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-75%) с получением требуемого метил-(*S*)-2-метил-2-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамидо)пропаноата (G) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 120 мг (95%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (s, 2H), 8,10 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, *J*=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (dd, *J*=6,3, 22,4 Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,08 (d, *J*=6,9 Гц, 3H) способных к обмену NH-протонов не наблюдали; MS (ESI+) масса/заряд 489 (M+H)⁺.

(*S*)-2-Метил-2-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамидо)пропановая кислота (пример 2)

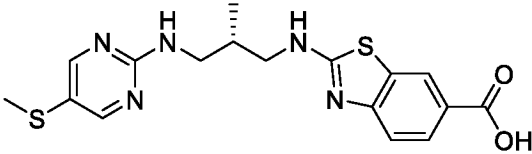
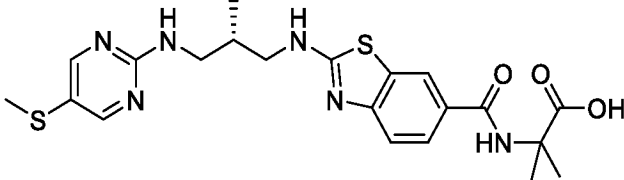
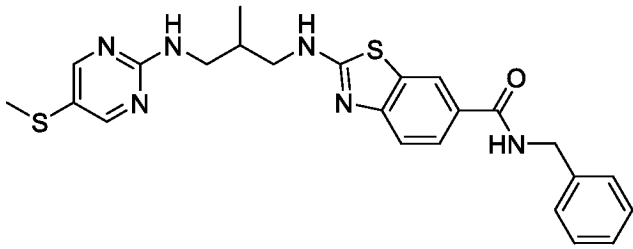
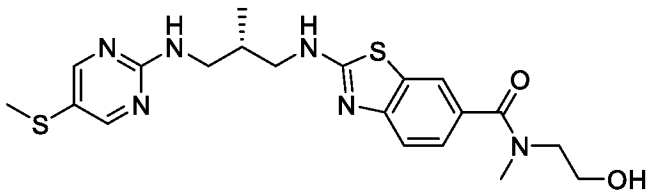
Способ, аналогичный способу 4

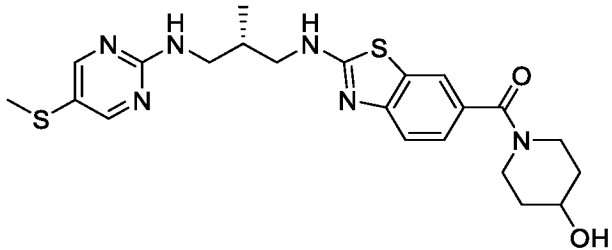
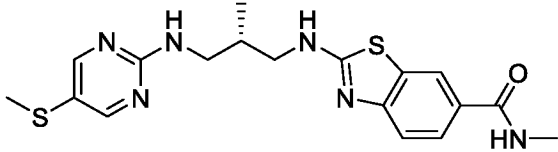
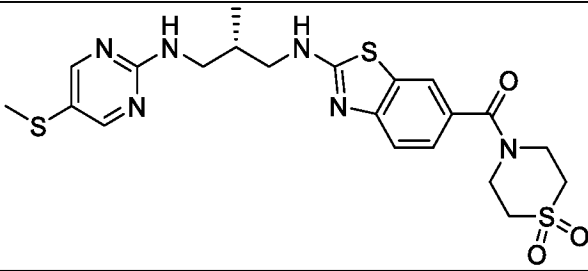
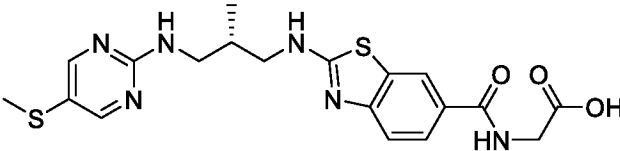
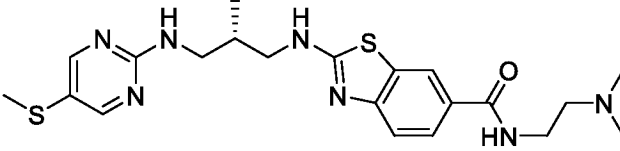
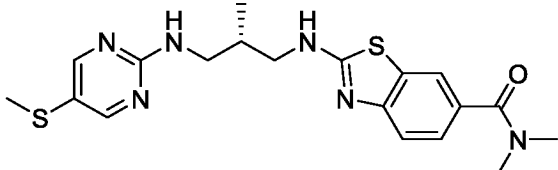
Добавляли моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,22 ммоль, 5,0 экв.) в перемешиваемый раствор метил-(*S*)-2-метил-2-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамидо)пропаноата (100G) (120 мг, 0,245 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) и воде (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме и остаток разбавляли водой (3 мл) и подкисляли до pH ~3 с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты

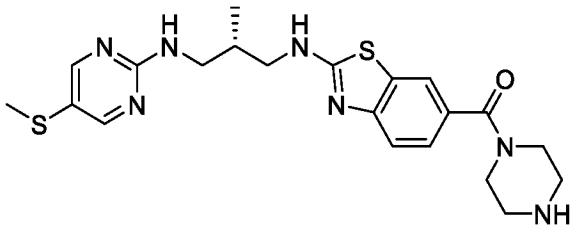
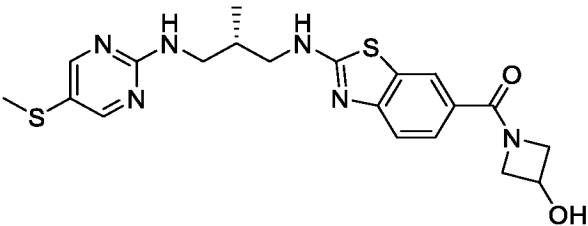
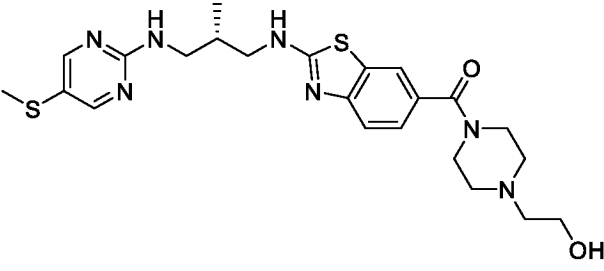
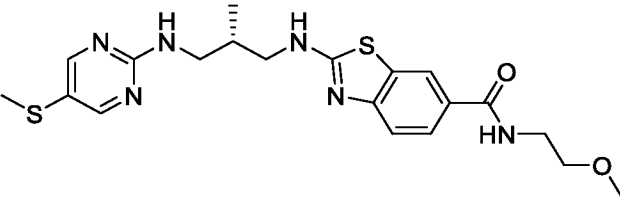
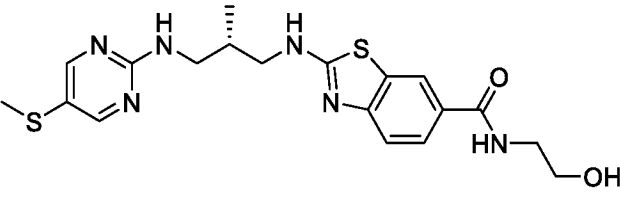
(2 М). Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и затем высушивали в глубоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в качестве грязно-белого твердого вещества.

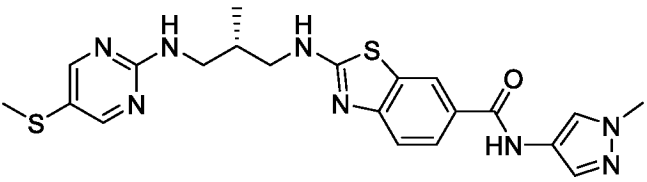
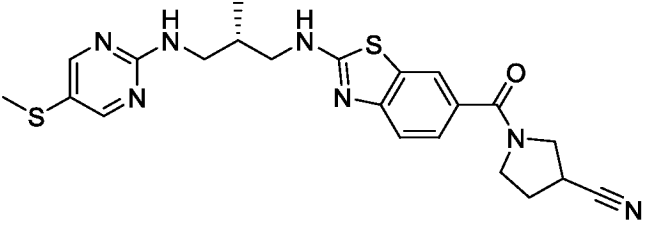
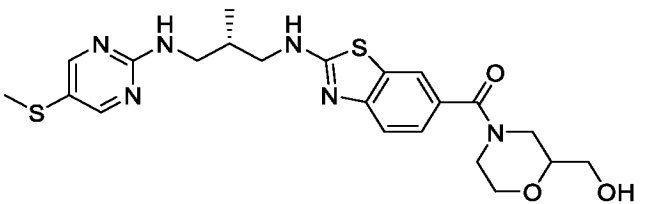
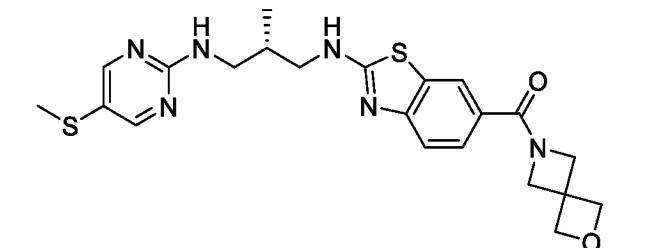
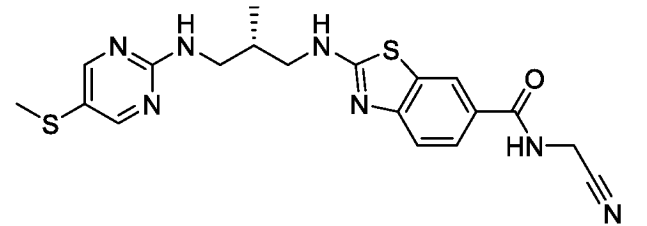
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

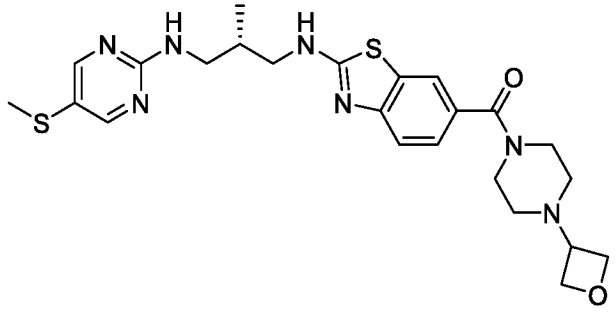
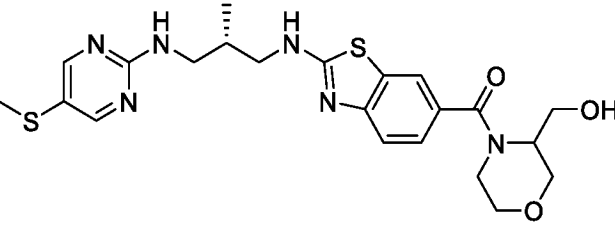
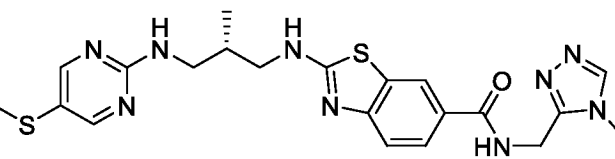
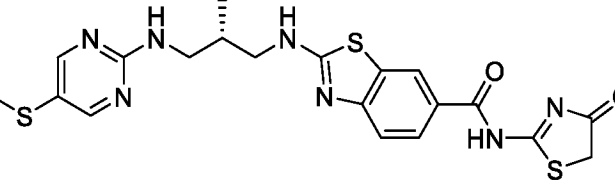
Таблица 1

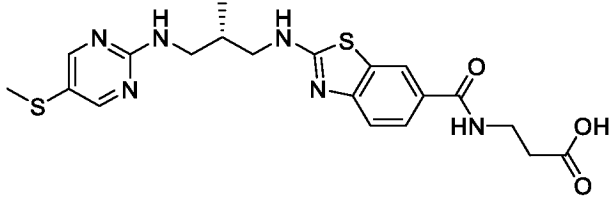
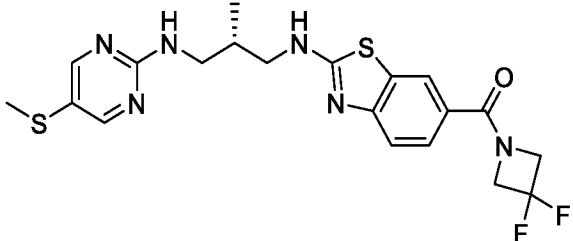
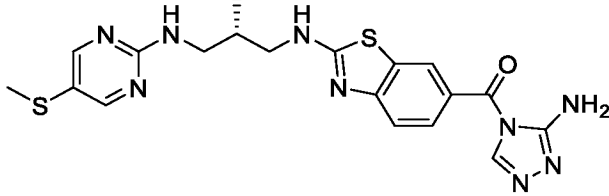
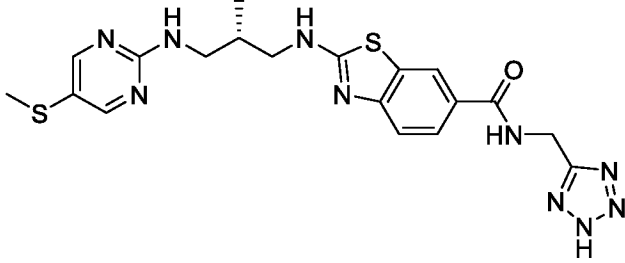
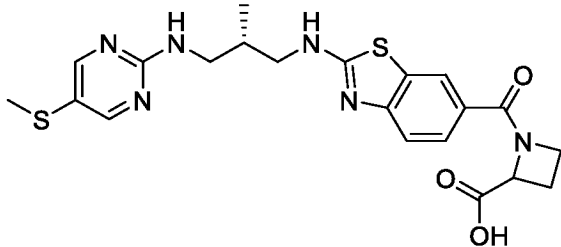
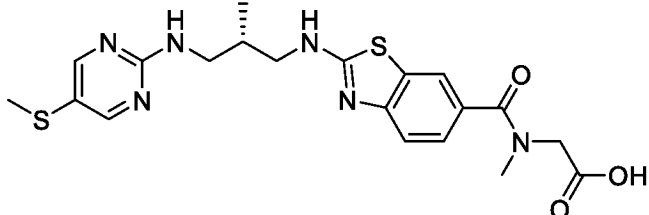
Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,43 (dd, J=4,8, 4,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,26 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,35-3,23 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,7 Гц, 3H).	390
	2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,34 (s, 2H), 8,00 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,20 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,74 (d, J=3,2 Гц, 6H), 1,03 (d, J=6,9 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали.	475
	3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,90 (dd, J=6,0, 6,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,30 (dd, J=5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,48 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H).	479
	4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали.	447

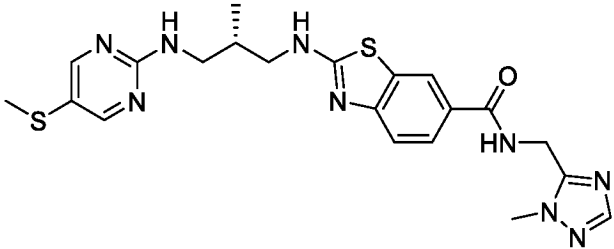
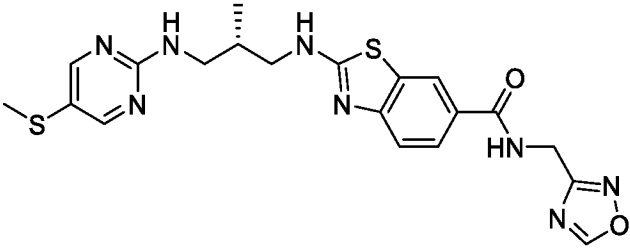
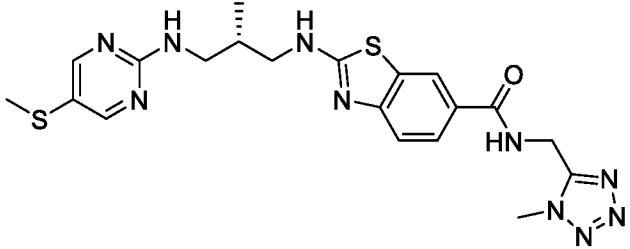
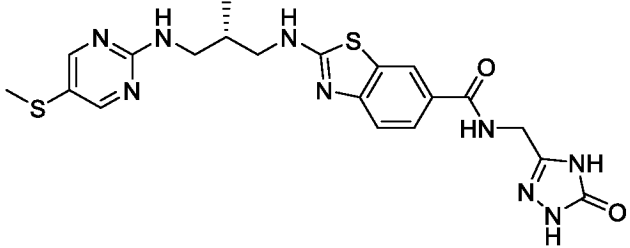
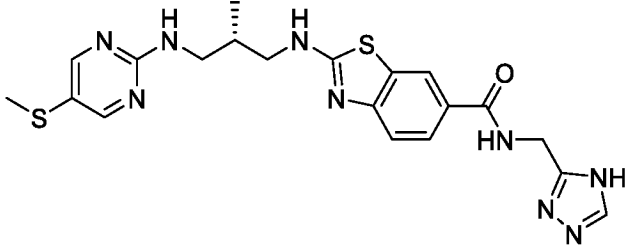
	5	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,1 Гц, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> =6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали.	473
	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,38 (s, 2H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> =6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 3H), 2,83 (d, <i>J</i> =4,5 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,00 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	403
	7	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,26 (dd, <i>J</i> =5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 3,94-3,83 (m, 4H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	507
	8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,31 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 8,17 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> =5,1 Гц, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	447
	9	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> =1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6,20-6,18 (m, 1H), 3,73-3,58 (m, 3H), 3,49 (dd, <i>J</i> =4,2, 13,8 Гц, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,36 (s, 4H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	460
	10	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> =6,4, 6,4 Гц, 1H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	417

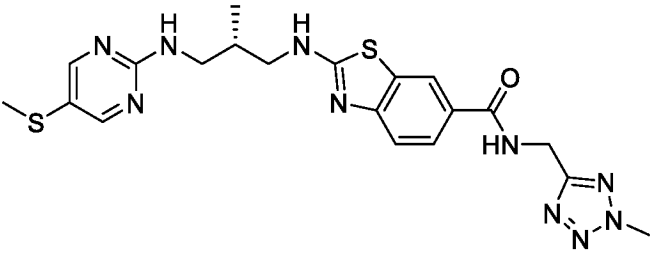
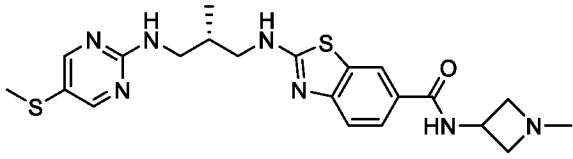
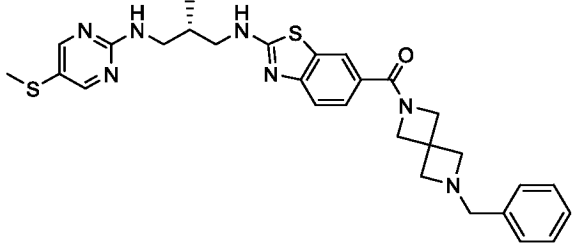
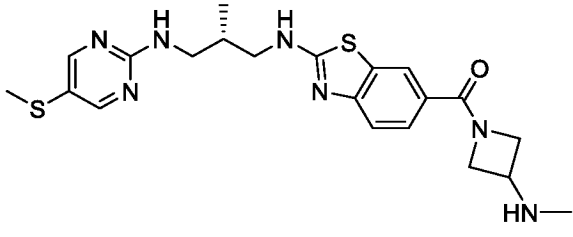
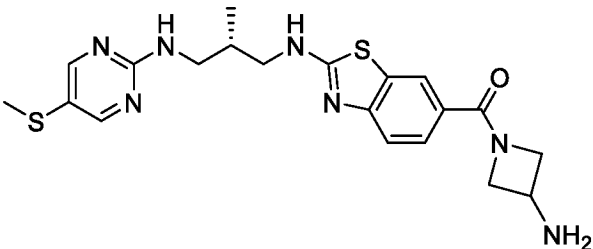
	11	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 5,90 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,48 (dd, <i>J</i> =4,8, 13,8 Гц, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,29 (dd, <i>J</i> =7,5, 13,7 Гц, 1H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,62 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	458
	12	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,36 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> =8,0, 8,0 Гц, 2H), 4,15-4,15 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	455
	13	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 8,22 (dd, <i>J</i> =5,4, 5,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,3 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,52 (dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц, 5H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 4H), 2,48 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	502
	14	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 8,09 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (dd, <i>J</i> =5,2, 5,2 Гц, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> =6,7, 6,7 Гц, 1H), 3,69-3,55 (m, 5H), 3,40 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	447
	15	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,29 (dd, <i>J</i> =5,4, 5,4 Гц, 2H), 8,17 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4,71 (dd, <i>J</i> =5,4, 5,4 Гц, 1H), 3,55-3,41 (m, 3H), 3,31-3,23 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	433

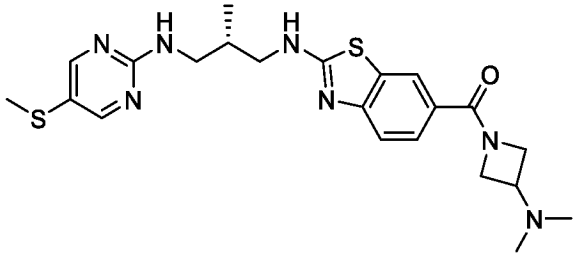
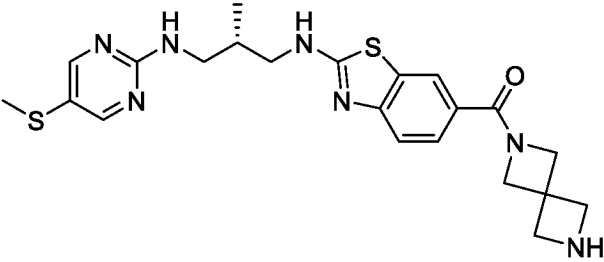
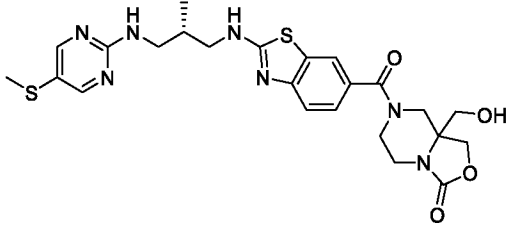
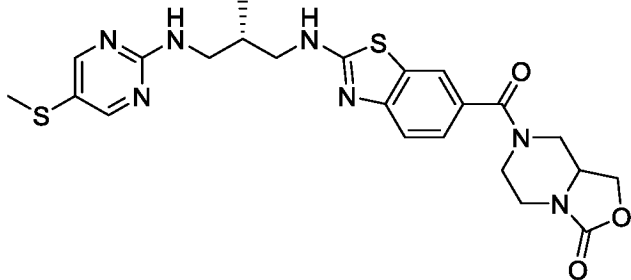
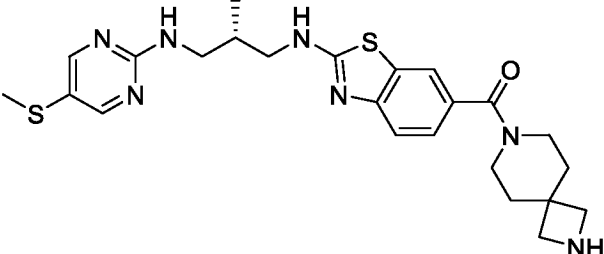
	16	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90-7,90 (m, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (ddd, <i>J</i> =4,4, 6,9, 14,3 Гц, 1H), 3,51 (d, <i>J</i> =13,4 Гц, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	469
	17	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,79-6,78 (m, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i> =6,5, 6,5 Гц, 1H), 3,95-3,81 (m, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	468
	18	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =1,6, 8,3 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> =6,5, 6,5 Гц, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> =9,9 Гц, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> =13,4 Гц, 1H), 3,64-3,55 (m, 5H), 3,51 (dd, <i>J</i> =4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,29 (dd, <i>J</i> =7,5, 14,2 Гц, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	489
	19	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> =1,1 Гц, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 6,87-6,87 (m, 1H), 5,73 (dd, <i>J</i> =6,1, 6,1 Гц, 1H), 4,82 (s, 4H), 4,43-4,43 (m, 4H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,42-3,26 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	471
	20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,53-6,53 (m, 1H), 6,01-5,99 (m, 1H), 4,41 (d, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,62 (ddd, <i>J</i> =4,3, 6,7, 14,3 Гц, 1H), 3,51 (dd, <i>J</i> =4,3, 13,8 Гц, 1H), 3,41-3,22 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H). NH протонов не наблюдали.	428

	21 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,68 (d, <i>J</i>=1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i>=1,6, 8,3 Гц, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 5,77 (dd, <i>J</i>=6,2, 6,2 Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,63-3,47 (m, 3H), 3,42-3,25 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,06 (d, <i>J</i>=6,9 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 8,23 (dd, <i>J</i>=5,5, 5,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i>=5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,45 (dd, <i>J</i>=5,7, 5,7 Гц, 2H), 3,53-3,53 (m, 4H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,17-2,06 (m, 1H), 0,95 (d, <i>J</i>=6,7 Гц, 3H). NH протонов не наблюдали	514
	22 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,22 (dd, <i>J</i>=5,5, 5,5 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i>=1,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i>=5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i>=1,6, 8,3 Гц, 1H), 4,90-4,90 (m, 1H), 3,79-3,79 (m, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,59-3,40 (m, 4H), 3,31-3,20 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 0,95 (d, <i>J</i>=6,7 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали.	489
	23 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i>=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,04 (d, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 4,83 (d, <i>J</i>=5,5 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i>=6,9 Гц, 3H).	484
	24 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,42-12,42 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i>=1,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,03 (dd, <i>J</i>=1,6, 8,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i>=5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H).	488

	25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,39 (dd, <i>J</i> =5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 3H), 8,15 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =5,3, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,48-3,43 (m, 4H), 3,33-3,23 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	461
	26	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 6,93-6,93 (m, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,56 (dd, <i>J</i> =12,0, 12,0 Гц, 4H), 3,60 (ddd, <i>J</i> =4,5, 7,2, 14,4 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,42-3,26 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	465
	27	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,55-8,52 (m, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,05 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 3H), 7,51 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 0,97 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	456
	28	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (dd, <i>J</i> =5,3, 5,3 Гц, 1H), 8,57-8,57 (m, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,57-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 0,97 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали.	471
	29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,29 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 4,82 (dd, <i>J</i> =5,3, 9,4 Гц, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,47-3,23 (m, 4H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,08 (m, 2H), 0,97 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) NH протонов не наблюдали, VT при 85°C.	473
	30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,32 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> =1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,01 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H)	461

		NH протонов не наблюдали, VT при 125°C.	
	31	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (dd, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,24 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=1,9$, 8,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,00 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).	484
	32	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,60 (1H, s), 9,09 (1H, dd, $J=5,7$, 5,7 Гц), 8,38 (3H, s), 8,24 (1H, d, $J=1,8$ Гц), 7,81 (1H, dd, $J=1,8$, 8,3 Гц), 7,58 (1H, dd, $J=5,9$, 5,9 Гц), 7,43 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 4,67 (2H, d, $J=5,8$ Гц), 3,54-3,45 (2H, m), 3,36-3,27 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,21-2,10 (1H, m), 1,01 (3H, d, $J=6,8$ Гц).	471
	33	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,16 (dd, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1H), 8,41 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,23 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J=1,8$, 8,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,80 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,00 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).	485
	34	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,30 (2H, s), 8,80 (1H, dd, $J=5,3$, 5,3 Гц), 8,38 (3H, s), 8,24 (1H, d, $J=1,5$ Гц), 7,81 (1H, dd, $J=1,6$, 8,5 Гц), 7,58 (1H, dd, $J=5,9$, 5,9 Гц), 7,42 (1H, d, $J=8,3$ Гц), 4,30 (2H, d, $J=5,3$ Гц), 3,53-3,45 (1H, m), 3,35-3,27 (3H, m), 2,39 (3H, s), 2,21-2,11 (1H, m), 1,00 (3H, d, $J=6,6$ Гц).	486
	35	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,36 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=1,8$, 8,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,00 (d, $J=6,8$ Гц, 3H) NH протонов не наблюдали.	470

	36	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,09 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,23 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 4,38 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,00 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	485
	37	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,93-7,93 (m, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> =1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,82-5,81 (m, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,61 (ddd, <i>J</i> =4,5, 7,0, 14,4 Гц, 2H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	458
	38	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41 (s, 2H), 8,38 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 8,40-8,37 (m, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 5H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 4,57-4,57 (m, 2H), 4,26-4,25 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,33 (dd, <i>J</i> =6,8, 13,3 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,03 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H).	560
	39	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (2H, s), 7,94 (1H, d, <i>J</i> =1,4 Гц), 7,56-7,53 (1H, m), 7,50 (1H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 6,76 (1H, s), 5,68 (1H, dd, <i>J</i> =6,6, 6,6 Гц), 4,42 (2H, s), 4,04-3,92 (2H, m), 3,68-3,49 (3H, m), 3,42-3,26 (2H, m), 2,40 (6H, d, <i>J</i> =18,1 Гц), 2,25-2,11 (1H, m), 1,06 (3H, d, <i>J</i> =6,9 Гц); один NH протон не наблюдали	458
	40	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (2H, s), 8,30 (1H, dd, <i>J</i> =5,6, 5,6 Гц), 7,96 (1H, d, <i>J</i> =1,6 Гц), 7,54-7,47 (2H, m), 7,34 (1H, d, <i>J</i> =8,3 Гц), 4,45 (1H, s), 4,17 (1H, s), 3,92 (1H, s), 3,76-3,69 (2H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,29-3,23 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 0,96 (3H, d, <i>J</i> =6,8 Гц); один NH протон не наблюдали	444

	41	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (2H, s), 7,97 (1H, d, <i>J</i> =1,6 Гц), 7,60 (1H, dd, <i>J</i> =1,8, 8,4 Гц), 7,48 (1H, d, <i>J</i> =8,5 Гц), 4,59-4,10 (4H, m), 3,52-3,40 (6H, m), 2,45 (6H, s), 2,34 (3H, s), 2,24-2,16 (1H, m), 1,08 (3H, d, <i>J</i> =6,8 Гц); один NH протон не наблюдали	472
	42	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,49-8,47 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4,52-4,52 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,97 (s, 1H), 3,33-3,26 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 0,96 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H). Формиатная соль. Один NH протон не наблюдали.	470
	43	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> =1,6, 8,3 Гц, 1H), 6,89-6,89 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,80-3,49 (m, 6H), 3,43-3,25 (m, 3H), 2,95 (d, <i>J</i> =12,8 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	544
	44	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,70 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,85-6,85 (m, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,72-4,12 (m, 3H), 3,98 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	514
	45	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,55-8,54 (m, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 6,86-6,86 (m, 1H), 5,80 (dd, <i>J</i> =6,5, 6,5 Гц, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,63-3,46 (m, 6H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,83-1,86 (m, 4H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H), NH протон не наблюдали.	498

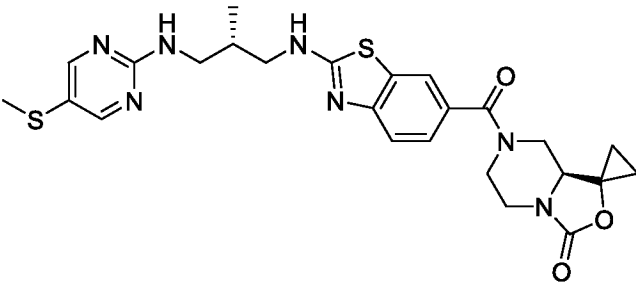
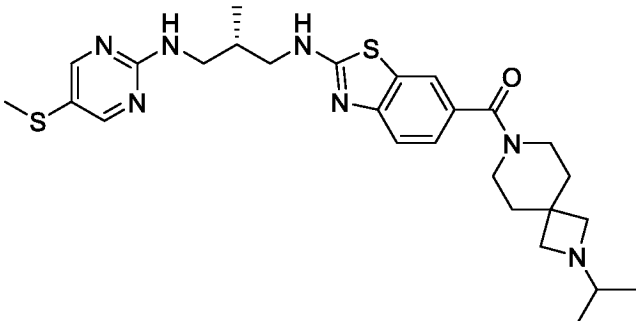
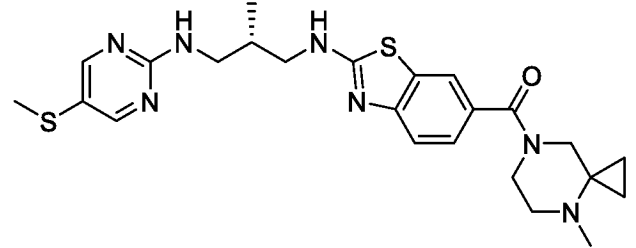
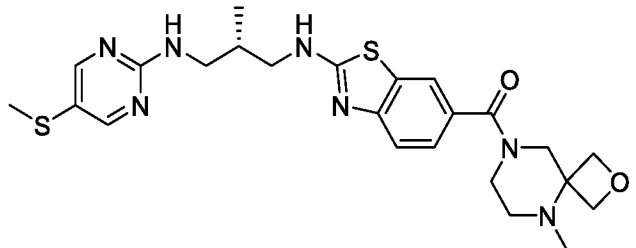
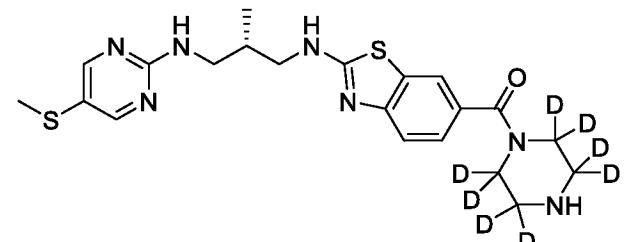
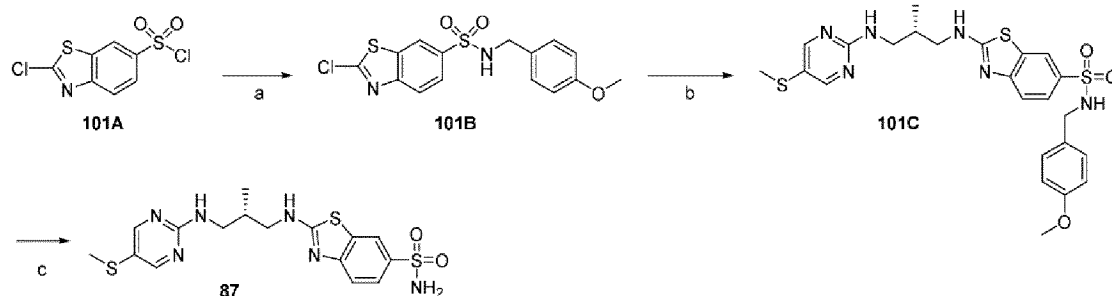
	46	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =1,7, 8,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,18-4,18 (m, 2H), 3,91 (d, <i>J</i> =9,7 Гц, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,43-3,26 (m, 2H), 3,10 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 2H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H), 0,78-0,75 (m, 2H).	540
	47	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,3 Гц, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> =6,7, 6,7 Гц, 1H), 3,63-3,47 (m, 9H), 3,43-3,25 (m, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,87 (t, <i>J</i> =6,1 Гц, 4H), 1,20 (d, <i>J</i> =6,4 Гц, 6H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	540
	48	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> =6,7, 6,7 Гц, 1H), 3,63-3,46 (m, 4H), 3,42-3,26 (m, 2H), 2,92-2,91 (m, 2H), 2,39 (d, <i>J</i> =18,2 Гц, 6H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H), 0,69 (s, 2H).	498
	49	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =1,5, 8,3 Гц, 1H), 5,86 (dd, <i>J</i> =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,78 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,70-3,26 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,51 (dd, <i>J</i> =4,7, 4,7 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H), <i>NH</i> протон не наблюдали.	514
	50	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,33 (td, <i>J</i> =1,4, 8,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,69 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 3,62-3,47 (m, 2H), 3,42-3,26 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H), <i>NH</i> не наблюдали.	466

Схема 2



a) (4-Метоксифенил)метанами́н, Et₃N, THF, b) Et₃N, DMF, **100E**, c) TFA, DCM

Общий способ 6

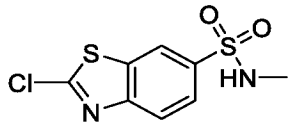
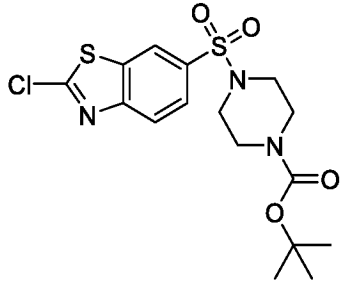
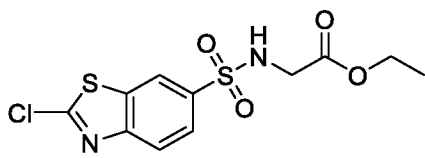
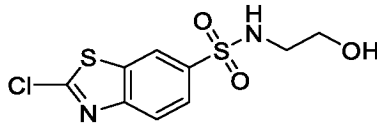
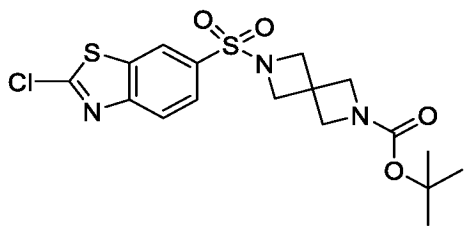
2-Хлор-*N*-(4-метоксибензил)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамид (**101B**)

Добавляли по каплям (4-метоксифенил)метанами́н (134 мг, 0,97 ммоль, 1,05 экв.) в охлажденный на льду раствор 2-хлорбензотиазол-6-сульфонилхлорида (**101A**) (250 мг, 0,932 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (0,39 мл, 2,79 ммоль, 3,0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое промывали ледяной водой (10 мл), ледяным тетрагидрофураном (10 мл) и затем высушивали в вакууме с получением требуемого 2-хлор-*N*-(4-метоксибензил)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамида в виде белого твердого вещества (**101B**). Выход: 295 мг (85%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,56 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J*=1,9, 8,7 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,76 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 369 (M+H)⁺.

Промежуточные соединения в **таблице 2** синтезировали с применением условий, аналогичных таковым, описанным для промежуточного соединения **101B**.

Таблица 2

Структура	№ соединения	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	Промежуточное соединение	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,33 (1H, d, <i>J</i> =1,6 Гц), 8,12 (1H, d, <i>J</i> =8,5 Гц), 7,95 (1H, dd, <i>J</i> =1,8, 8,6 Гц), 4,55 (1H, d, <i>J</i> =3,9 Гц), 4,08 (2H, dd, <i>J</i> =6,5, 9,3 Гц), 3,64 (2H, dd, <i>J</i> =5,3, 9,2 Гц), 2,13-2,13 (1H, m).	305

	Промежуточное соединение	Не получено	263
	Промежуточное соединение	Не получено	418
	Промежуточное соединение	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,36 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, <i>J</i> =5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,07 (q, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,82 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 1,17 (dd, <i>J</i> =7,2, 7,2 Гц, 3H).	335
	Промежуточное соединение	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,6 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =4,3, 4,3 Гц, 2H), 3,15 (dd, <i>J</i> =5,8, 10,4 Гц, 2H), 2,01-2,01 (m, 1H).	293
	Промежуточное соединение	Не получено	430

(S)-N-(4-Метоксибензил)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[d]тиазол-6-сульфонамид (101C)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 298 мг (69%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,56 (1H, d, *J*=1,6 Гц), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, d, *J*=8,7 Гц), 7,90 (1H, dd, *J*=1,9, 8,7 Гц), 7,10 (2H, d, *J*=8,8 Гц), 6,76 (2H, d, *J*=8,8 Гц), 3,98 (2H, s), 3,67 (3H, s); MS (ESI⁺) масса/заряд 545 (M+H)⁺.

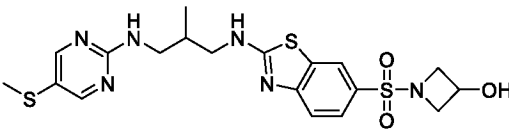
(S)-2-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[d]тиазол-6-сульфонамид (пример 87)

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (5 мл) в охлажденный на льду раствор *N*-(4-метоксибензил)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[d]тиазол-6-сульфонамида (101С) (250 мг, 0,459 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали на льду в течение 30 минут и затем обеспечивали нагревание до температуры окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и медленно добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (15 мл). Органическую фазу разделяли, промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над сульфатом магния и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе DCM-метанол, 0-10%) с получением требуемого (S)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[d]тиазол-6-сульфонамида (пример 87) в виде белого твердого вещества.

Выход: 190 мг (97%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,40 (dd, *J*=5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,12 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J*=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (dd, *J*=6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,44 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=6,8 Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 425 (M+H)⁺.

С применением способов, описанных на **схеме 2**, в соответствии с **общим способом 3** получали следующие примеры.

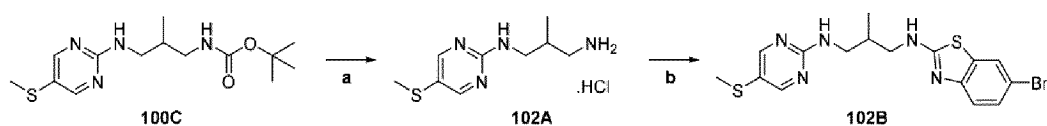
Таблица 3

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	88	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 8,05 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> =6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 3H), 3,54 (dd, <i>J</i> =4,1, 13,6 Гц, 1H), 3,43-3,26 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,08 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	481

	89	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,45 (dd, J=5,4, 5,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,11 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (q, J=5,1 Гц, 1H), 3,50- 3,42 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 3H), 2,41-2,34 (m, 6H), 2,29-2,07 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 3H).	439
	90	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,86 (t, J=13,1 Гц, 1H), 3,64- 3,26 (m, 6H), 3,08-2,95 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,9 Гц, 3H).	494
	91	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (2H, s), 7,97 (1H, d, J=1,8 Гц), 7,65 (1H, dd, J=1,8, 8,5 Гц), 7,59 (1H, d, J=8,5 Гц), 7,11 (1H, s), 5,63 (1H, t, J=10,5 Гц), 3,77-3,73 (4H, m), 3,65-3,52 (2H, m), 3,43-3,26 (2H, m), 3,04-2,95 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,21-2,10 (1H, m), 1,08 (3H, d, J=6,9 Гц);	495
	92	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (2H, s), 8,11 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,74 (1H, dd, J=2,0, 8,5 Гц), 7,52 (1H, d, J=8,5 Гц), 4,00 (2H, q, J=7,2 Гц), 3,77 (2H, s), 3,49 (2H, d, J=6,1 Гц), 3,42-3,40 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,25-2,16 (1H, m), 1,15-1,06 (6H, m); N-CH ₃ перекрыт пиком MeOH	511
	93	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 8,07 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,80 (dd, J=6,5, 6,5 Гц, 1H), 5,02 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,13 (dd, J=5,9, 10,4 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, J=7,0 Гц, 3H).	469

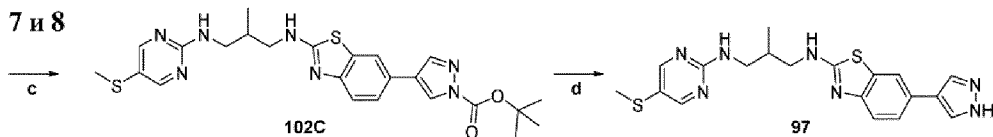
	94	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (2H, s), 8,05 (1H, d, <i>J</i> =1,6 Гц), 7,74 (1H, dd, <i>J</i> =1,9, 8,5 Гц), 7,61 (1H, d, <i>J</i> =8,5 Гц), 5,68 (1H, dd, <i>J</i> =6,7, 6,7 Гц), 3,81 (2H, dd, <i>J</i> =7,6, 7,6 Гц), 3,64-3,53 (4H, m), 3,43-3,26 (2H, m), 3,06-2,98 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,21-2,11 (1H, m), 2,02 (6H, s), 1,33-1,24 (1H, m), 1,08 (3H, d, <i>J</i> =6,9 Гц).	508
	95	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,44 (dd, <i>J</i> =5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,07 (d, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> =2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,89 (d, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 0,97 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H).	545
	96	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,55-8,46 (m, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,20 (d, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,94-3,85 (m, 9H), 3,38-3,21 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 0,97 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).	505

Схема 3



Общие способы

7 и 8



а) 4М HCl в 1,4-диоксане; б) 6-бром-2-хлорбензотиазол, Et₃N, DMF; с) общий способ 7, Het-B(OR)₂, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, вода, DMF; или общий способ 8, Het-Sn(*n*Bu)₃, Pd(PPh₃)₄, DMF; д) 4М HCl в 1,4-диоксане

2-Метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорид (102А)

Применяемая методология была аналогичной **общему способу 2**.

Добавляли раствор хлороводорода (54 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамату (100С) (4,25 г, 13,60 ммоль) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого 2-метил- N^1 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (102A) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

Полунеочищенный образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

N^1 -(6-Бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил- N^3 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (102B)

Применяемая методология была аналогичной **общему способу 3**.

Добавляли 6-бром-2-хлорбензотиазол (828 мг, 3,33 ммоль, 0,95 экв.) в перемешиваемую суспензию гидрохлорида 2-метил- N^1 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (102A) (1,00 г, 3,51 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (3,43 г, 10,52 ммоль, 3,0 экв.) в безводном диметилформамиде (25 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. и затем концентрировали в вакууме до ~3 мл. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и солевым раствором (25 мл), затем высушивали над сульфатом магния. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного желтого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого N^1 -(6-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил- N^3 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (102B) в виде клейкого желтого твердого вещества.

Выход: 266 мг (18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (s, 2H), 7,66 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,69 (dd, $J=6,3, 6,3$ Гц, 1H), 3,67-3,23 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Общий способ 7

***трет*-Бутил-4-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (102C)**

Добавляли раствор N^1 -(6-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил- N^3 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (102B) (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в раствор (1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (27,8 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (58 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (7 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) в воде (0,20 мл) и *N,N*-диметилформамиде (0,80 мл) в

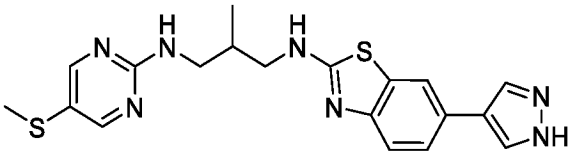
атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительную аликвоту (1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (27,8 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (7 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) и смесь нагревали до 90°C в атмосфере азота дополнительно в течение 16 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении; добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 мл) и солевым раствором (2 мл), высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и затем концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-75%) с получением требуемого *трет*-бутил-4-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (102C) в виде грязно-белого твердого вещества. Полуочищенный образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

***N*¹-(6-(1*H*-Пиразол-4-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (пример 97)**

Добавляли раствор хлороводорода (2 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-4-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилату (102C) (100 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого *N*¹-(6-(1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (пример 97) в виде грязно-белого твердого вещества.

С применением процедур, описанных на **схеме 3**, в соответствии с **общим способом 7** получали следующие примеры.

Таблица 4

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	97	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,4 Гц, 1H), 6,00-5,91	412

		(m, 1H), 3,63-3,26 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,07 (d, $J=6,9$ Гц, 3H) способный к обмену NH-протон не наблюдали.	
	98	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=1,7, 8,3$ Гц, 1H), 6,61-6,61 (m, 1H), 5,76 (dd, $J=6,3, 6,3$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,43-3,26 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,07 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).	426
	99	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 2H), 7,59 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=1,8, 8,3$ Гц, 1H), 6,64-6,64 (m, 1H), 5,74 (dd, $J=6,2, 6,2$ Гц, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,08 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).	441
	100	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 2H), 8,14 (dd, $J=1,8, 5,0$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=1,7, 8,3$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=5,0, 7,3$ Гц, 1H), 6,61-6,61 (m, 1H), 5,74 (dd, $J=6,3, 6,3$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,63-3,50 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,07 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).	453

Общий способ 8

2-Метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-*N*³-(6-(оксазол-2-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)пропан-1,3-диамин (пример 101)

Добавляли *N*¹-(6-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (102В) (90 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в раствор 2-(три-*n*-бутилстаннил)оксазола (0,044 мл, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (23 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (0,80 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительную аликвоту 2-(три-*n*-бутилстаннил)оксазола (0,044 мл, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и

тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (23 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), при этом нагревали до 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2 мл) и солевым раствором (2 мл), фильтровали через слой целита и высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор, после чего концентрировали до сухого состояния в вакууме. Полученный неочищенный осадок дважды очищали с помощью флэш-хроматографии (сначала с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%, затем в системе этилацетат-метанол, 0-10%) с получением полунеочищенного осадка, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой с получением требуемого 2-метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-*N*³-(6-(оксазол-2-ил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)пропан-1,3-диамина (101) в виде грязно-белого твердого вещества.

С применением процедур, описанных на **схеме 3**, в соответствии с **общим способом 8** получали следующие примеры.

Таблица 5

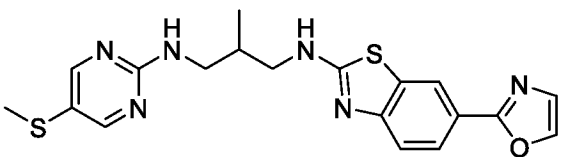
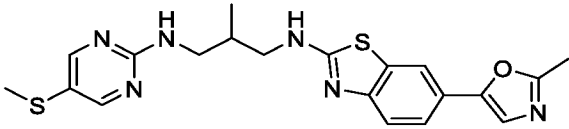
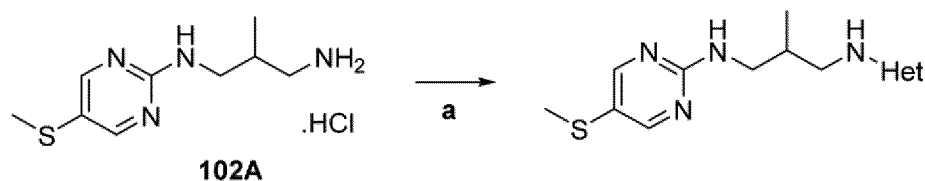
Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	101	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,75-6,75 (m, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> =6,3, 6,3 Гц, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	413
	102	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,84 (t, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,43-3,25 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	427

Схема 4



а) Het-Cl или Het-Br; Et₃N, DMF; от к. т. до 80°C

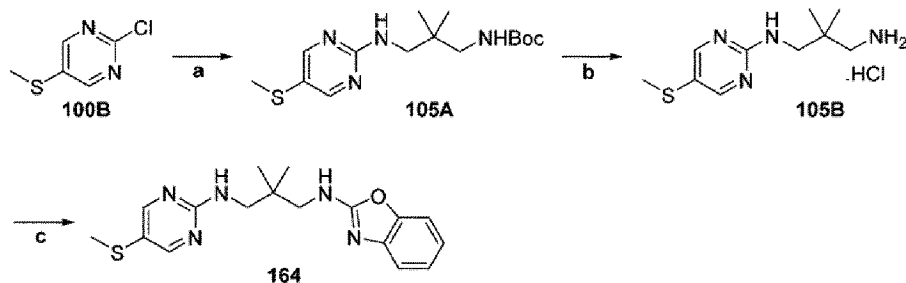
С применением процедур, описанных на **схеме 4**, в соответствии с **общим способом 3** получали следующие примеры.

Таблица 6

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	103	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,79 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (dd, J=7,4, 7,4 Гц, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12-2,08 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,8 Гц, 3H).	341
	104	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 3H), 7,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J=3,8 Гц, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,28 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 1H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 3H).	341
	105	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,32 (s, 2H), 7,92 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=5,7, 5,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=7,4, 7,4 Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 0,94 (d, J=6,7 Гц, 3H).	330
	106	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,26 (s, 2H), 7,96 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 0,87 (d, J=6,8 Гц, 3H).	346
	107	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=5,7, 5,7 Гц, 1H), 3,31-	291

		3,14 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 0,92 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).	
--	--	--	--

Схема 7



a) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$, Cs_2CO_3 , DMF; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) 2-хлорбензо[d]оксазол, Cs_2CO_3 , DMF

***трет*-Бутил-(2,2-диметил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамат (105A)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**, за исключением того, что требовалось дополнительное нагревание.

Добавляли *трет*-бутил-(3-амино-2,2-диметилпропил)карбамат (0,13 г, 0,65 ммоль, 1,05 экв.) в перемешиваемую суспензию 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (100B) (0,10 г, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (0,24 г, 0,75 ммоль, 1,2 экв.) в безводном *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (7,5 мл) и солевым раствором (5,0 мл), затем высушивали посредством фазового сепаратора. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого *трет*-бутил-(2,2-диметил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамата (**105A**) в виде бледно-желтого масла.

Выход: 0,163 г (81%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,37 (s, 2H), 7,24 (dd, $J=6,6$, 6,6 Гц, 1H), 6,93 (dd, $J=6,3$, 6,3 Гц, 1H), 3,20 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,85 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,43 (d, $J=3,3$ Гц, 9H), 0,83 (s, 6H).

2,2-Диметил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорид (105B)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Добавляли раствор хлороводорода (5 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(2,2-диметил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)карбамату (**105A**) (0,16 г, 0,50 ммоль) и

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого 2,2-диметил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (**105B**) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

Выход: 0,13 г (100%), соль HCl. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,39 (s, 2H), 7,95 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 3,25 (d, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,68-2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,96 (s, 6H).

***N*1-(Бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2,2-диметил-*N*3-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (пример 164)**

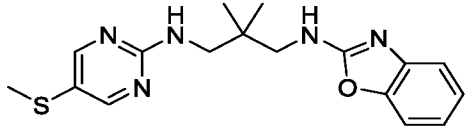
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**, за исключением того, что применяли карбонат цезия в качестве основного основания.

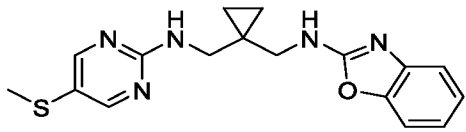
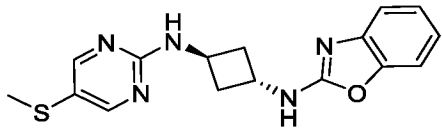
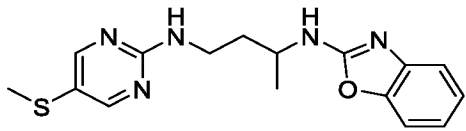
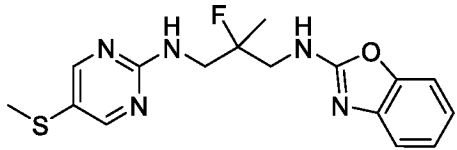
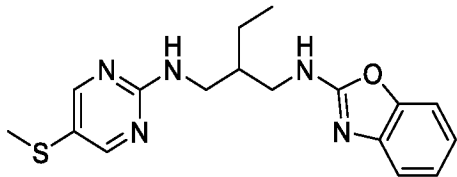
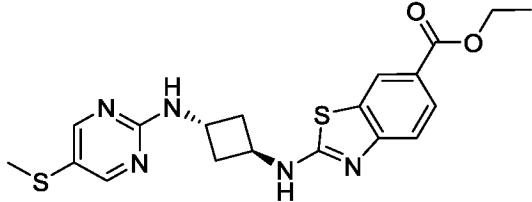
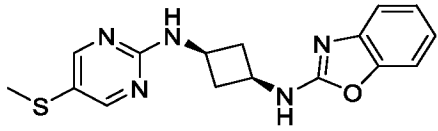
Добавляли 2-хлорбензоксазол (0,06 мл, 0,54 ммоль, 0,1 экв.) в перемешиваемый раствор 2,2-диметил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (**105B**) (0,13 г, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (0,48 г, 1,48 ммоль, 3,0 экв.) в безводном *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали либо при 80°C, либо при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем концентрировали в вакууме.

Добавляли воду (2,5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 мл) и солевым раствором (2 мл), затем высушивали с помощью фазового сепаратора. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного желтого масла, которое очищали с помощью препаративной HPLC с получением требуемого *N*¹-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2,2-диметил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (пример 164) в виде грязно-белого твердого вещества.

С применением процедур, описанных на **схеме 7**, в соответствии с **общим способом 3** получали следующие примеры.

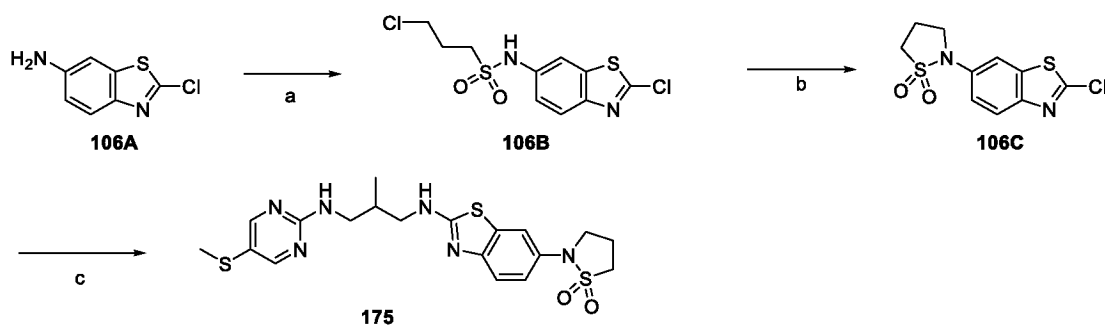
Таблица 9

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	164	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> =7,4, 7,4 Гц, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> =7,3, 7,3 Гц, 1H), 3,30-3,23 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).	344

	165	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,36 (s, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> =7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> =7,3, 7,3 Гц, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,73 (dd, <i>J</i> =6,3, 6,3 Гц, 1H), 3,47-3,38 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 0,69-0,65 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H).	342
	166	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,36 (s, 2H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> =7,4, 7,4 Гц, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> =7,3, 7,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, <i>J</i> =6,5, 12,9 Гц, 1H), 2,38 (d, <i>J</i> =14,1 Гц, 6H) NH протон не наблюдали.	328
	167	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (s, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> =5,4, 5,4 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> =7,4, 7,4 Гц, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> =7,2, 7,2 Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,24 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 3H).	330
	168	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (2H, s), 7,37 (1H, d, <i>J</i> =7,8 Гц), 7,24 (1H, s), 7,17 (1H, dd, <i>J</i> =7,6, 7,6 Гц), 7,04 (1H, dd, <i>J</i> =7,7, 7,7 Гц), 6,23-6,23 (1H, m), 5,95 (1H, dd, <i>J</i> =6,5, 6,5 Гц), 3,96-3,74 (2H, m), 3,69-3,58 (2H, m), 2,37 (3H, s), 1,47 (3H, d, <i>J</i> =21,8 Гц);	348
	169	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,32 (s, 2H), 7,86 (dd, <i>J</i> =5,3, 5,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> =7,3, 7,3 Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,42-1,23 (m, 3H), 0,93 (dd, <i>J</i> =7,5, 7,5 Гц, 4H). 2H не наблюдали, ниже пика воды.	344
	170	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,86 (d, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,32 (d, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,30 (q, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 2,44-2,32 (m, 7H), 1,33 (dd, <i>J</i> =7,1, 7,1 Гц, 3H).	416
	171	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,36 (s, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> =7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> =7,7, 7,7 Гц, 1H), 5,37 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 5,10 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H).	328

	172	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,77 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,27 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=1,8, 8,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 6H).	388
	173	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (1H, s), 8,36 (2H, s), 7,89 (1H, s), 5,46 (1H, d, $J=5,9$ Гц), 5,38 (1H, d, $J=4,9$ Гц), 4,61-4,48 (2H, m), 3,96 (3H, s), 2,49 (3H, dd, $J=6,6, 6,6$ Гц), 2,37 (3H, s).	347
	174	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 2H), 7,37 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,17 (dd, $J=7,4, 7,4$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,80 (dd, $J=5,7, 5,7$ Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,82-4,81 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,74-3,49 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).	332

Схема 8



a) $\text{ClS(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, NaH, DMF b) NaH, DMF c) **102A**, Et_3N , Cs_2CO_3

3-Хлор-*N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)пропан-1-сульфонамид (106B)

Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (326 мг, 8,15 ммоль, 3,0 экв.) в охлажденный на льду раствор 2-хлорбензотиазол-6-амин (500 мг, 2,71 ммоль, 1,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (25 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при охлаждении на льду. Добавляли по каплям раствор 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорида (673 мг, 3,80 ммоль, 1,4 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого продукта, 3-хлор-*N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)пропан-1-сульфонамида, 106B, в виде грязно-белой смолы.

Выход: 427 мг (48%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87-7,84 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=2,3$, 8,8 Гц, 1H), 3,67 (dd, $J=6,3$, 6,3 Гц, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H). **Примечание:** CH_2 протоны перекрыты MeOD.

2-(2-Хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)изотиазолидин-1,1-диоксид (106C)

Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (98 мг, 2,46 ммоль, 2,0 экв.) в охлажденный на льду раствор 3-хлор-*N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)пропан-1-сульфонамида (106B) (400 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при охлаждении на льду и затем гасили путем осторожного добавления насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл) и затем концентрировали в вакууме с получением смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого продукта (106C) в виде грязно-белой смолы.

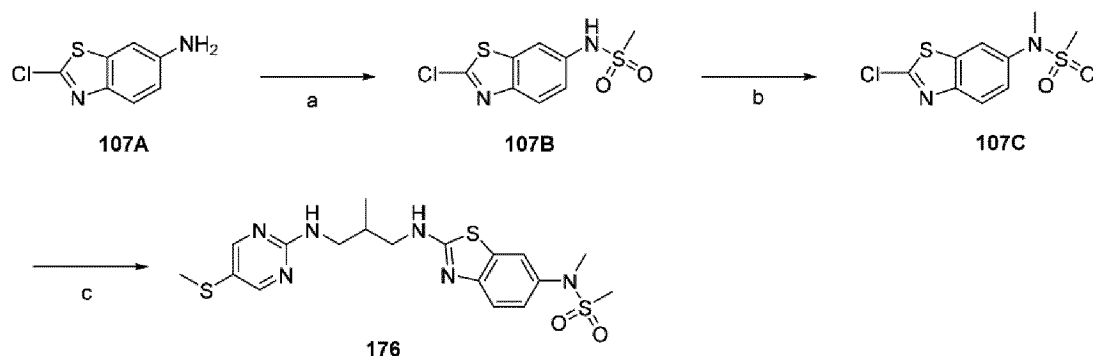
Выход: 220 мг (62%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 3,84 (dd, $J=6,5$, 6,5 Гц, 2H), 3,43 (dd, $J=7,5$, 7,5 Гц, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H).

2-(2-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)изотиазолидин-1,1-диоксид (пример 175)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 25 мг (15%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,03 (dd, $J=5,6$, 5,6 Гц, 1H), 7,57 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=5,9$, 5,9 Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=2,4$, 8,7 Гц, 1H), 3,72 (dd, $J=6,5$, 6,5 Гц, 2H), 3,47 (dd, $J=7,5$, 7,5 Гц, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 0,95 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Схема 9



a) MeSO_2Cl , пиридин, DCM b) NaH , MeI , THF c) **102A**, Et_3N , DMF

***N*-(2-Хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)метансульфонамид (107B)**

Добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,055 мл, 0,706 ммоль, 1,3 экв.) в охлажденный на льду раствор 2-хлорбензотиазол-6-амина (100 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (0,066 мл, 0,815 ммоль, 1,5 экв.) в безводном дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут и затем обеспечивали ее нагревание до температуры окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (1 мл). Органическую фазу удаляли и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого *N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)метансульфонамида (107B) в виде бледно-желтой смолы. Выход: 135 мг (94,8%) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,00 (s, 3H). Ароматический протон Н перекрыт CDCl_3 , способный к обмену NH-протон не наблюдали.

***N*-(2-Хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)-*N*-метилметансульфонамид (107C)**

Добавляли порциями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (31 мг, 0,772 ммоль, 1,5 экв.) в охлажденный на льду раствор *N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)метансульфонамида (107B) (135 мг, 0,515 ммоль, 1,0 экв.) в безводном тетрагидрофуране (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли йодметан (0,048 мл, 0,772 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 ч. Добавляли воду (1 мл) и затем растворители удаляли в глубоком вакууме с получением бледно-желтой смолы, которую очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого *N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)-*N*-метилметансульфонамида (107C) в виде бледно-желтой смолы.

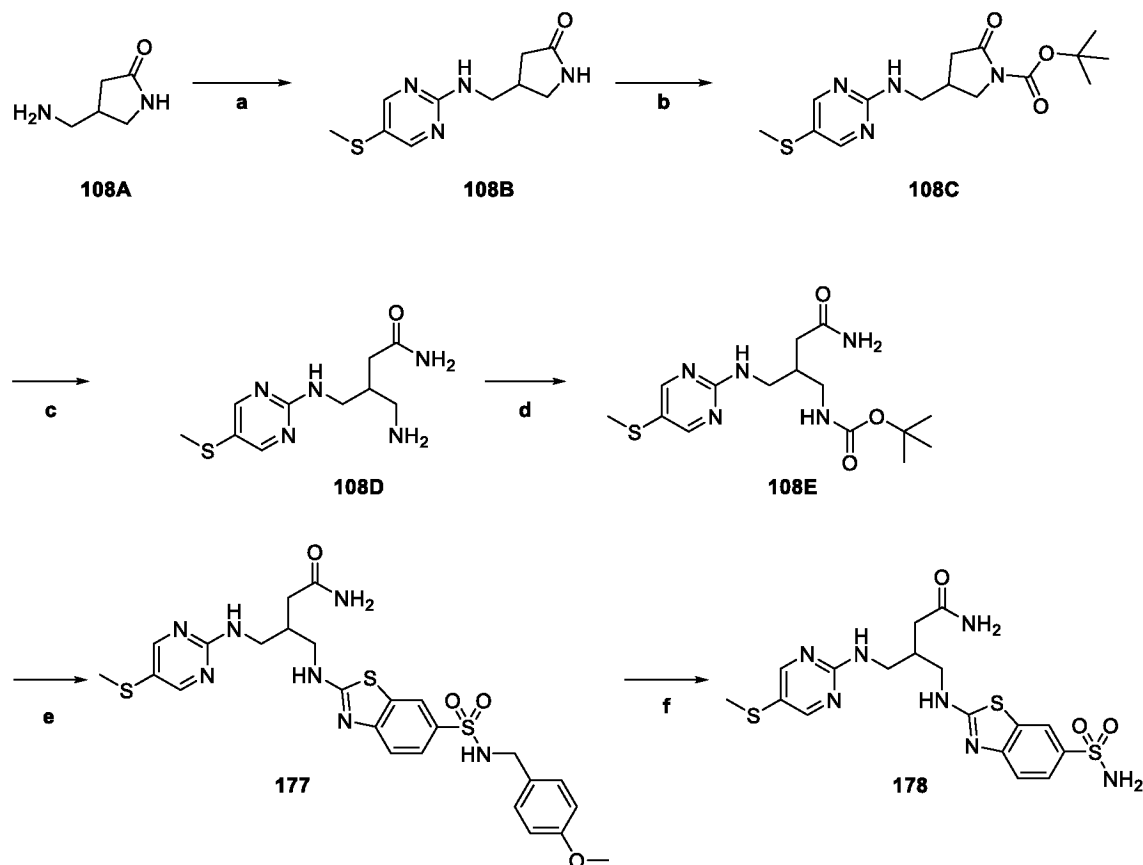
Выход: 100 мг (70%) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=2,3$, 8,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

***N*-Метил-*N*-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)метансульфонамид (пример 176)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 89 мг (60%) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (s, 2H), 7,62 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,74 (dd, $J=6,5$, 6,5 Гц, 1H), 3,34-3,33 (m, 6H), 2,86 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). Не все способные к обмену NH-протоны наблюдали; MS (ESI $^+$) масса/заряд 453 (M+H) $^+$.

Схема 10



a) **100B**, Cs_2CO_3 , DMF; b) BOC_2O , Et_3N , DMAP, DCM; c) 1. NH_4OH , 2. HCl; d) **101B**, Et_3N , DMF; e) TFA, DCM

4-(((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)пирролидин-2-он (108B)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**.

Добавляли 5-аминометилпирролидин-2-он (108A) (1,0 г, 8,76 ммоль, 1,0 экв.) в перемешиваемую суспензию 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (100B) (1,4 г, 8,76 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (8,56 г, 26,28 ммоль, 3,0 экв.) в безводном диметилформамиде

(10 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный упариваемый раствор разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и затем высушивали посредством фазового сепаратора. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного осадка, который очищали путем растирания с метанолом с получением требуемого продукта, 4-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (108B), в виде желтого твердого вещества. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении, объединяли с фильтратом и очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-10%) с получением требуемого продукта, 4-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (108B) в виде желтого твердого вещества. Оба продукта объединяли и применяли на следующей стадии.

Выход: 0,74 г (36%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 2H), 5,79-5,76 (m, 1H), 5,48 (dd, J=5,5, 5,5 Гц, 1H), 3,57-3,50 (m, 3H), 3,20 (dd, J=5,3, 9,5 Гц, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (dd, J=6,4, 17,1 Гц, 1H).

***трет*-Бутил-4-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилат (108C)**

Добавляли 4-диметиламинопиридин (5 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) в перемешиваемую суспензию 4-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)пирролидин-2-она (108B) (100 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), ди-*трет*-бутилдикарбоната (229 мг, 1,0 ммоль, 2,5 экв.) и триэтиламина (0,146 мл, 1,00 ммоль, 2,5 экв.) в дихлорметане (4,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. и затем добавляли воду (3,0 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5,0 мл) и объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2,5 мл), затем высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного осадка, который очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (с элюированием в системе 0,1% раствор муравьиной кислоты-ацетонитрил, 5-100%) с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-4-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (108C).

Выход: 72 мг (53%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,35 (s, 2H), 7,62 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=7,8, 10,4 Гц, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,29 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (dd, J=9,6, 20,9 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).

***трет*-Бутил-(4-амино-2-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-4-оксобутил)карбамат (108D)**

Добавляли раствор гидроксида аммония (2,2 мл) к *трет*-бутил-4-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилату (108C) (72 мг, 0,21 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл). Органические растворители высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор, затем удаляли при пониженном давлении с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-(4-амино-2-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-4-оксобутил)карбамата (108D).

Выход: 61 мг (86%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (dd, *J*=6,0, 6,0 Гц, 1H), 6,81 (s, 2H), 3,24 (dd, *J*=6,2, 6,2 Гц, 2H), 2,97 (dd, *J*=6,0, 6,0 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,04 (d, *J*=6,4 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H).

Дигидрохлоридная соль 4-амино-3-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)бутанамида (108E)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Добавляли раствор хлороводорода (0,7 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(4-амино-2-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)-4-оксобутил)карбамату (108D) (61 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Растворители удаляли при пониженном давлении с получением требуемого продукта, дигидрохлоридной соли 4-амино-3-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)бутанамида (108E), в виде бледно-желтого твердого вещества.

Выход: 56 мг (100%), соль HCl.

4-((6-(*N*-(4-Метоксибензил)сульфамоил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)-3-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)бутанамид (177)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Добавляли 2-хлор-*N*-(4-метоксибензил)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамид (101B) (70 мг, 0,19 ммоль, 1,10 экв.) в перемешиваемый раствор дигидрохлоридной соли 4-амино-3-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)бутанамида (108E) (56 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламина (0,072 мл, 0,51 ммоль, 3,0 экв.) в безводном диметилформамиде (2,0 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. и затем

концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (2,5 мл) и полученный осадок собирали путем фильтрации, затем промывали метанолом. Органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного осадка, который очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-25%) с получением требуемого продукта, 4-((6-(*N*-(4-метоксибензил)сульфамоил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)-3-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)бутанамида (пример 177), в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 25 мг (25%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,45 (dd, *J*=5,6, 5,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,08 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,88 (dd, *J*=6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J*=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,14 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,87-6,87 (m, 1H), 6,81 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 3,89 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,48 (d, *J*=1,1 Гц, 2H), 3,37 (dd, *J*=6,1, 6,1 Гц, 2H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H).

4-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)-3-(((6-сульфамоилбензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)метил)бутанамида (178)

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,3 мл) в охлажденный до 0°C раствор 4-((6-(*N*-(4-метоксибензил)сульфамоил)бензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)-3-(((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)метил)бутанамида (177) (20 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (0,3 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры в течение 8 ч. Добавляли дополнительную аликвоту трифторуксусной кислоты (1 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под давлением, затем осторожно придавали ей основность путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (3 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл).

Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (3 мл), высушивали над безводным сульфатом магния и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-20%) с получением требуемого продукта, 4-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)-3-(((6-сульфамоилбензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)метил)бутанамида (пример 178), в виде белого твердого вещества.

Выход: 12 мг (75%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41 (dd, *J*=5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, *J*=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (s,

2H), 6,86 (s, 1H), 3,46-3,46 (m, 2H), 3,36 (dd, $J=6,2$, 6,2 Гц, 2H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 2H).

С применением процедур, описанных на **схеме 10**, синтезировали следующие примеры.

Таблица 10

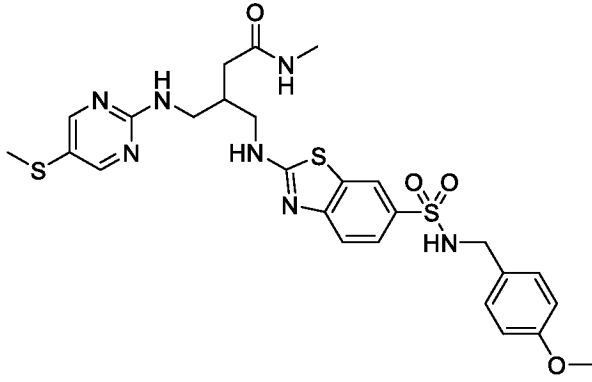
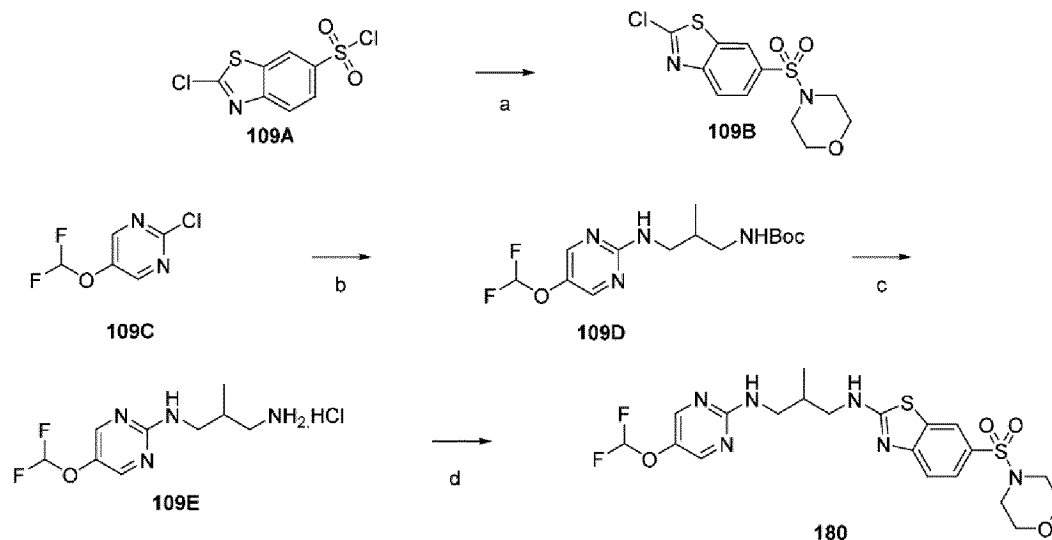
Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	179	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,45 (dd, $J=5,4$, 5,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,08 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=6,0$, 6,0 Гц, 1H), 7,81 (q, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=1,9$, 8,5 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,14 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,89 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,59 (d, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 2H).	602

Схема 11



а) морфолин, Et₃N, DCM; б) NH₂CH₂CHCH₃CH₂NHBoc, Et₃N, морфолин; в) Cs₂CO₃, DMF; д) HCl, диоксан; е) **109В**, Et₃N, DMF

4-((2-Хлорбензо[d]тиазол-6-ил)сульфонил)морфолин (**109В**)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в общем способе 6, с применением дихлорметана вместо тетрагидрофурана в качестве растворителя.

Выход: 686 мг. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=1,3$, 8,6 Гц, 1H), 3,75 (dd, $J=4,7$, 4,7 Гц, 4H), 3,04 (dd, $J=4,7$, 4,7 Гц, 4H); MS (ESI+) масса/заряд 319 (M+H)+.

трет-Бутил-(3-((5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (109D)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в общем способе 1.

Выход: 433 мг. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,16-8,15 (m, 2H), 5,05-5,05 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 1H), 0,96-0,94 (m, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 333 (M+H)+.

N1-(5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)-2-метилпропан-1,3-диамина гидрохлорид (109E)

Добавляли раствор хлороводорода (2,7 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к трет-бутил-(3-((5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамату (109D) (300 мг, 0,903 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут.

Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, N1-(5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)-2-метилпропан-1,3-диамина гидрохлорида (109E), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Выход: 225 мг (колич.). MS (ESI+) масса/заряд 233 (M+H)+.

N1-(5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)-2-метил-N3-(6-(морфолиносульфонил)бензо[d]тиазол-2-ил)пропан-1,3-диамин (180)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в общем способе 3.

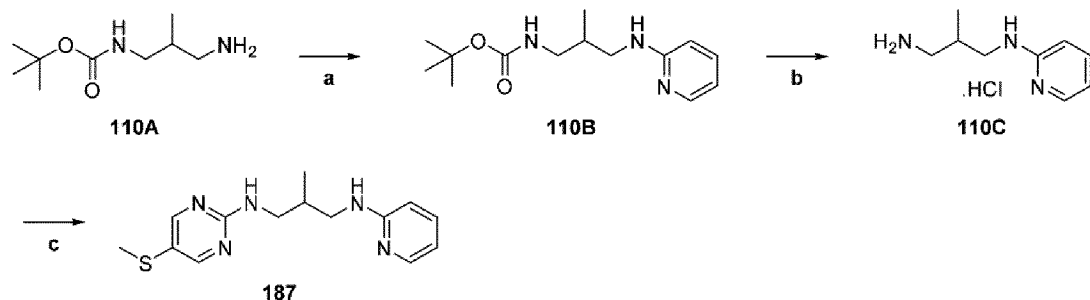
Выход: 225 мг. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (s, 2H), 7,97 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=1,8$, 8,5 Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,43 (t, $J=71,6$ Гц, 1H), 5,72 (dd, $J=6,6$, 6,6 Гц, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 2H), 3,01 (dd, $J=4,6$, 4,6 Гц, 4H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,08 (d, $J=6,9$ Гц, 3H); (ESI+) масса/заряд 515 (M+H)+.

В соответствии с процедурами, описанными на **схеме 11**, синтезировали следующие примеры.

Таблица 11

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	181	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,21 (s, 2H), 7,94 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,44 (t, J=72,8 Гц, 1H), 5,66 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 3,88 (tt, J=7,5, 7,8 Гц, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,42-3,17 (m, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,9 Гц, 3H).	570
	182	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 2H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 4H), 1,08 (d, J=6,9 Гц, 3H).	555
	183	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,21-8,20 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=1,5 Гц), 7,54-7,51 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J=1,5, 8,3 Гц), 6,42-6,42 (1H, m), 5,69 (1H, t, J=6,4 Гц), 3,69-3,48 (6H, m), 3,42-3,28 (2H, m), 2,63-2,56 (6H, m), 2,18-2,09 (1H, m), 1,08-1,05 (3H, m);	522
	184	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,16-8,15 (m, 3H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,42 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 12H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,67-1,25 (m, 4H), 0,88 (d, J=6,8 Гц, 3H).	493
	185	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,44 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,30-8,23 (m, 3H), 7,82 (dd, J=1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,35-1,30 (m, 3H), 0,98-0,95 (m, 3H).	438
	186	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,43-8,39 (m, 1H), 8,25-8,24 (m, 2H), 8,12 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 0,98-0,95 (m, 3H).	445

Схема 12



a) 2-Бромпиридин, NaOtBu, Pd₂(dba)₃, XPhos, 1,4-диоксан; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) 100B, Cs₂CO₃, DMF

***трет*-Бутил-(2-метил-3-(пиридин-2-иламино)пропил)карбамат (110B)**

Добавляли раствор *трет*-бутил-3-амино-2-метилпропилкарбамата (110A) (150 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) в раствор 2-бромпиридина (0,076 мл, 0,80 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутоксид натрия (383 мг, 3,98 ммоль, 5,0 экв.), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (38 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (73 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 72 ч.

Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный осадок разделяли между водой (2 мл) и этилацетатом (5 мл). Смесь фильтровали через целит и затем водную фазу удаляли и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 мл) и солевым раствором (2 мл), затем высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор, после чего концентрировали до сухого состояния в вакууме. Полученный неочищенный осадок очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (элюированием в системе 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил, 5-95%) с получением почти чистого требуемого *трет*-бутил-(2-метил-3-(пиридин-2-иламино)пропил)карбамата (110B) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 27 мг (12%). MS (ESI⁺) масса/заряд 266 (M+H)⁺.

2-Метил-N¹-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорид (110C)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Добавляли раствор хлороводорода (0,4 мл, 4 M в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(2-метил-3-(пиридин-2-иламино)пропил)карбамату (108B) (27 мг, 0,10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого продукта, 2-метил-N¹-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина

гидрохлорида (110С), в виде бледно-желтого полутвердого вещества. Полуочищенный образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

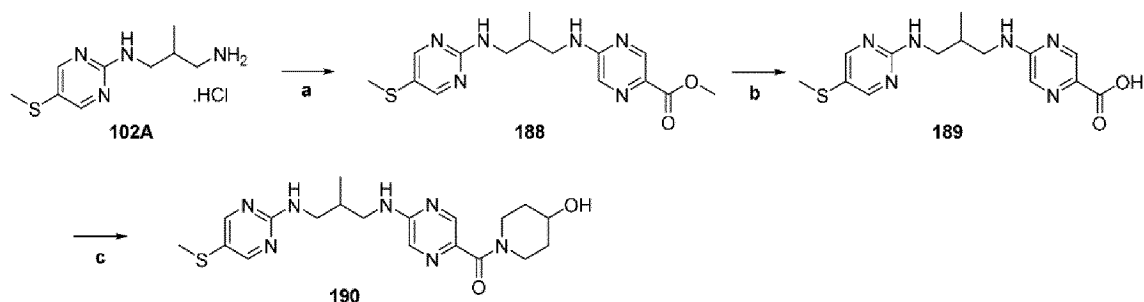
Выход: 25 мг (предположительный колич. %).

2-Метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-*N*³-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамин (пример 187)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**. Добавляли 2-хлор-5-метилсульфанилпиримидин (100В) (17 мг, 0,11 ммоль, 1,05 экв.) в перемешиваемый раствор 2-метил-*N*¹-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (110С) (24 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (99 мг, 0,30 ммоль, 3,0 экв.) в безводном *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. и затем концентрировали в вакууме. Добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 мл) и солевым раствором (2 мл), затем высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного желтого масла, которое очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (с элюированием в системе 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил, 5-95%) с получением требуемого 2-метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-*N*³-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина (пример 187) в виде клейкого желтого твердого вещества.

Выход: 1,5 мг (5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 2H), 8,10 (dd, *J*=0,6, 3,6 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,54 (dd, *J*=5,3, 6,8 Гц, 1H), 6,38 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,93-5,93 (m, 1H), 4,96-4,96 (m, 1H), 3,53-3,21 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=6,9 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 290 (M+H)⁺.

Схема 13



а) Метил-5-бромпиразин-2-карбоксилат, Cs₂CO₃, DMF; с) LiOH, EtOH, THF; d) пиперидин-4-ол, HATU, Et₃N, DMF

Метил-5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-карбоксилат (188)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Добавляли метил-5-бромпиразин-2-карбоксилат (114 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в перемешиваемый раствор 2-метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (102A) (150 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (514 мг, 1,58 ммоль, 3,0 экв.) в безводном *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем концентрировали в вакууме. Добавляли воду (2,5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 мл) и соевым раствором (2,5 мл), затем высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор. Растворители удаляли в вакууме с получением коричневого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%). Полученный полунеочищенный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-10%) с получением требуемого метил-5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-карбоксилата (пример 188) в виде белого твердого вещества.

Выход: 60 мг (32%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,91 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 6,36-6,36 (m, 1H), 5,56 (dd, *J*=6,0, 6,0 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,04 (d, *J*=6,9 Гц, 3H). MS (ESI+) масса/заряд 349 (M+H)⁺.

5-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-карбоновая кислота (189)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 4**.

Добавляли моногидрат гидроксида лития (23 мг, 55 ммоль, 5,0 экв.) в перемешиваемый раствор метил-5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-карбоксилата (188) (38 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (0,4 мл) и воде (0,4 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (0,5 мл) и данную смесь подкисляли до pH ~3 с помощью водного раствора хлористоводородной кислоты (2 М). Клейкий осадок собирали путем фильтрации и затем экстрагировали этилацетатом (3 × 3 мл), промывали водой (1 мл) и

затем высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор. Растворители удаляли в вакууме с получением требуемой 5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (пример 189) в виде бледно-желтого твердого вещества.

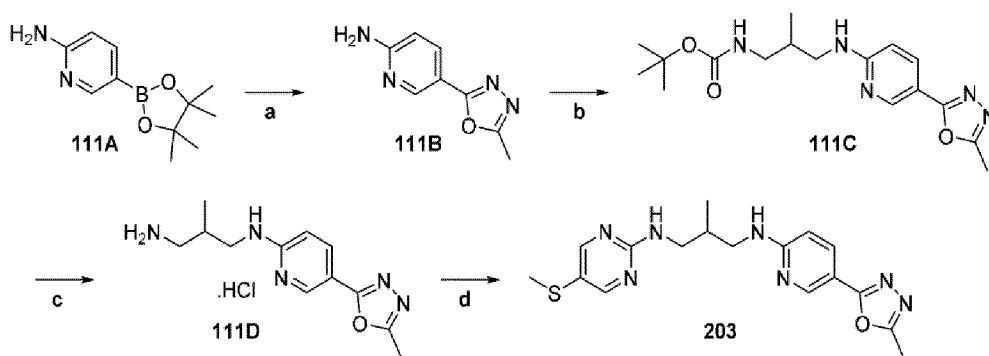
Выход: 34 мг (94%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,65-7,64 (m, 1H), 3,39-3,20 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 0,94 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), один NH протон не наблюдали; MS (ESI+) масса/заряд 335 (M+H) $^+$.

(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-(5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-ил)метанон (пример 190)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 5**. Добавляли 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU, 58 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) в раствор 5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-карбоновой кислоты (189) (34 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и 4-гидроксипиперидина (103 мг, 1,02 ммоль, 10 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный осадок очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой с получением требуемого (4-гидроксипиперидин-1-ил)-(5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-ил)метанона (пример 190) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 22 мг (53%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 5,97-5,97 (m, 1H), 5,71-5,71 (m, 1H), 4,15-4,15 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (ddd, $J=11,5, 11,5, 5,1$ Гц, 1H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 3H), 1,04 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 418 (M+H) $^+$.

Схема 16



a) Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазол, вода, 1,4-диоксан; b) трет-бутил-*N*-(2-метил-3-оксoproпил)карбамат, уксусная кислота, молекулярные сита, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; c) 4M HCl в 1,4-диоксане; d) **100B**, Cs_2CO_3 , DMF

5-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амин (111B)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 7**.

Добавляли 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазол (0,58 г, 3,58 ммоль, 1,05 экв.) в раствор 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (111A) (0,75 г, 3,41 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (3,33 г, 10,22 ммоль, 3,0 экв.) и

тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,39 г, 0,34 ммоль, 0,10 экв.) в воде (5,5 мл) и 1,4-диоксане (22,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Растворители удаляли в вакууме, добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (6 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и затем концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный осадок очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (с элюированием в системе 10 mM раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил, 5-30%) с получением требуемого 5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амин (111B) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 153 мг (25%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,49 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=2,4$, 8,8 Гц, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,53 (s, 3H).

трет-Бутил-(2-метил-3-((5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пропил)карбамат (111C)

Добавляли трет-бутил-*N*-(2-метил-3-оксoproпил)карбамат (111B) (225 мг, 1,21 ммоль, 1,2 экв.) в раствор 5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амин (114B) (153 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.), уксусной кислоты (0,230 мл, 4,02 ммоль, 4,0 экв.) и молекулярных сит (типа 4Å, 250 мг) в безводном дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и затем одной порцией

добавляли триацетоксиборогидрид натрия (532 мг, 2,51 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Добавляли *трет*-бутил-*N*-(2-метил-3-оксопропил)карбамат (225 мг, 1,21 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (30 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 30 минут и затем слой на основе дихлорметана выделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением смолы. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пропил)карбамата (111C) в виде грязно-белой смолы. Неочищенный образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

Выход: 101 мг (29%).

2-Метил-*N*¹-(5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорид (111D)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Добавляли раствор хлороводорода (1,2 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пропил)карбамату (110C) (101 мг, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Растворители удаляли в вакууме с получением требуемого 2-метил-*N*¹-(5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (111D) в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенный образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

Выход: 93 мг (предположительный колич. %).

2-Метил-*N*¹-(5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (пример 203)

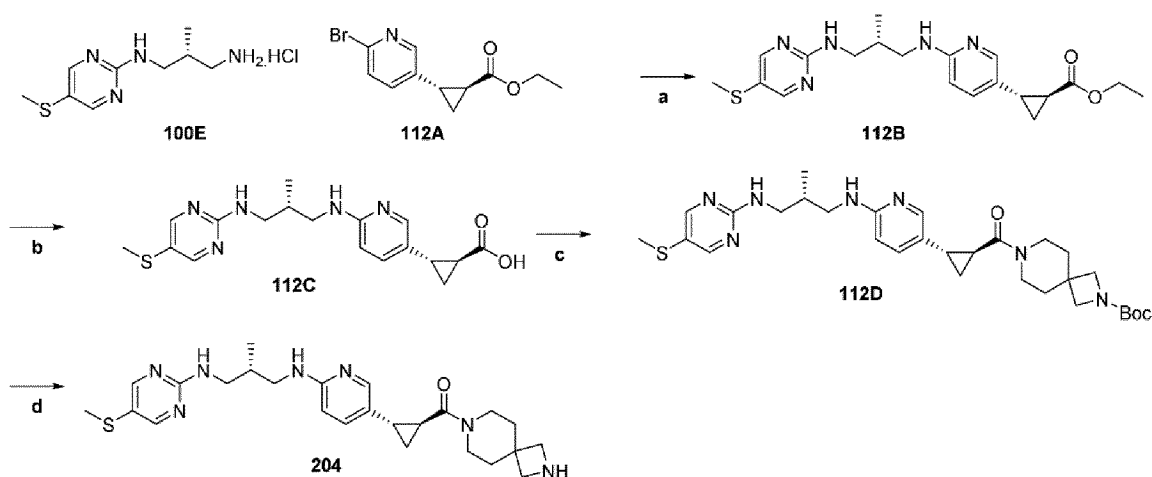
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Добавляли 2-хлор-5-метилсульфанилпиримидин (100B, 51 мг, 0,32 ммоль, 1,1 экв.) в перемешиваемую суспензию 2-метил-*N*¹-(5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (111D) (93 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (283 мг, 0,87 ммоль, 3,0 экв.) в безводном *N,N*-диметилформамиде (2,9 мл) в

атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч., нагревали до 40°C дополнительно в течение 16 ч. и затем концентрировали в вакууме. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл), затем высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор. Растворители удаляли в вакууме с получением желтого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением неочищенного осадка, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой с получением требуемого 2-метил-*N*¹-(5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (пример 203) в виде желтого твердого вещества.

Выход: 3,5 мг (3%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,00 (dd, *J*=2,3, 8,8 Гц, 1H), 6,47 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,79-5,69 (m, 2H), 3,55-3,25 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,05 (d, *J*=6,8 Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 372 (M+H)⁺.

Схема 17



a) Cu(I)I, L-пролин, K₃PO₄, DMSO; b) LiOH·H₂O, EtOH, H₂O; c) трет-бутил-2,7-диазапиро[3.5]нонан-2-карбоксилат, HATU, Et₃N, DMF; d) TFA, DCM

Этил-2-(6-(((*R*)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилат (112B)

В реакционную пробирку добавляли (*R*)-2-метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорид (100E) (544 мг, 2,19 ммоль), этил-2-(6-бромпиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилат (650 мг, 2,41 ммоль), L-пролин (101 мг, 0,875 ммоль)

фосфат калия (928 мг, 4,37 ммоль) и диметилсульфоксид (5 мл) и смесь барботировали азотом в течение 2 минут, затем добавляли йодид меди(I) (83 мг, 0,437 ммоль). Пробирку закрывали в атмосфере азота и нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (20 мл), пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный осадок разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (20 мл) и водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл).

Объединенные органические фазы промывали водой (2 × 40 мл) и затем соевым раствором (2 × 50 мл), высушивали над сульфатом магния и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, этил-2-(6-(((R)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилата (112B), в виде бледно-коричневого масла (примечание: в результате очистки с помощью хроматографии с нормальной фазой не смогли разделить некоторые примеси с близкими значениями элюирования).

Выход: 284 мг. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 2H), 8,21 (dd, *J*=2,1, 6,2 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 6,33 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,49 (ddd, *J*=11,8, 11,8, 11,8 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,32-1,24 (m, 3H), 1,24-1,17 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,8 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 402 (M+H)⁺.

2-(6-(((R)-2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота (112C)

В раствор этил-2-(6-(((R)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилата (112B, 274 мг, 0,682 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (143 мг, 3,41 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме и полученный осадок разбавляли водой (8 мл). Раствор регулировали до pH ~ 2 с помощью 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты и затем экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (20% метанола в дихлорметане, 2 × 10 мл). Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, 2-(6-(((R)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-

карбоновой кислоты (112C), в виде коричневого масла, которое непосредственно применяли без дополнительной очистки.

Выход: 280 мг. MS (ESI+) масса/заряд 374 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-7-(2-(6-(((*R*)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (112D)**

Добавляли *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (65 мг, 0,281 ммоль) в раствор 2-(6-(((*R*)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (112C, 70 мг, 0,187 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфата (HATU, 86 мг, 0,225 ммоль) и триэтиламина (0,26 мл, 1,87 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения вышеуказанного реакцию смесь концентрировали в вакууме и полученный осадок разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (3 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл).

Объединенные органические вещества промывали водой (5 мл), солевым раствором (2 × 10 мл), высушивали над сульфатом магния и затем концентрировали в вакууме.

Полученный неочищенный осадок очищали с применением колоночной хроматографии (с элюированием в системе метанол-дихлорметан, 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения, *трет*-бутил-7-(2-(6-(((*R*)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (112D), в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 69 мг. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 2H), 7,92 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J*=2,1, 8,5 Гц, 1H), 6,34 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,96 (dd, *J*=6,2, 6,2 Гц, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,73-3,63 (m, 5H), 3,49 (s, 4H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,61-1,53 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 1H), 1,02 (d, *J*=6,8 Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд (M+H)⁺.

(2-(6-(((*R*)-2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропил)(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метанон (пример 204)

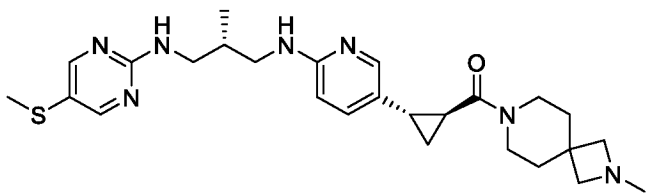
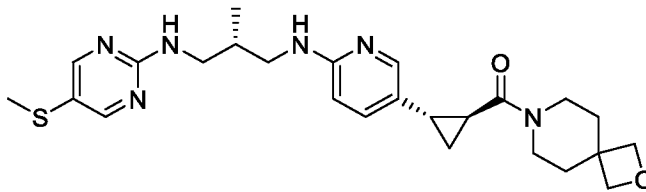
Добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) в перемешиваемый раствор трет-бутил-7-(2-(6-(((*R*)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-

ил)циклопропан-1-карбонил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (112D, 69 мг, 0,119 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворители удаляли в вакууме и затем подвергали азеотропной перегонке с дихлорметаном (3 × 5 мл). Полученный неочищенный осадок растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и очищали с помощью препаративной HPLC. Полученные упариваемые растворы высушивали в вакууме, затем подвергали сублимационному высушиванию из смеси ацетонитрил/вода с получением указанного в заголовке соединения, (2-(6-(((*R*)-2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиридин-3-ил)циклопропил)-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метанона (204), в виде рассыпчатого белого твердого вещества.

Выход: 15 мг. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,16 (dd, $J=2,0$, 8,6 Гц, 1H), 6,36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J=6,9$, 6,9 Гц, 1H), 5,49-5,49 (m, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 3H), 3,22 (dd, $J=6,6$, 13,4 Гц, 2H), 2,38-2,31 (m, 4H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 5H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,27-1,14 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ESI $^+$) масса/заряд 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В соответствии с процедурами, описанными на **схеме 17**, синтезировали следующие примеры.

Таблица 14

Структура	Пр. №	^1H ЯМР	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
	205	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 2H), 7,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 6,33 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 4,90 (dd, $J=6,1$, 6,1 Гц, 1H), 3,57-3,11 (m, 10H), 3,06 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,36 (d, $J=7,1$ Гц, 7H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,19-1,12 (m, 1H), 1,02 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).	496
	206	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 2H), 7,91 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=2,3$, 8,6 Гц, 1H), 6,35 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,94-5,91 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,46 (d, $J=2,8$ Гц, 4H), 3,53-3,44 (m, 6H), 3,39-3,30 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 5H), 1,20-1,14 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).	483

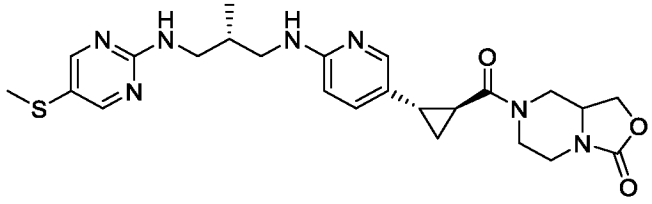
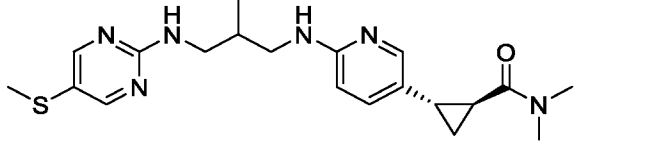
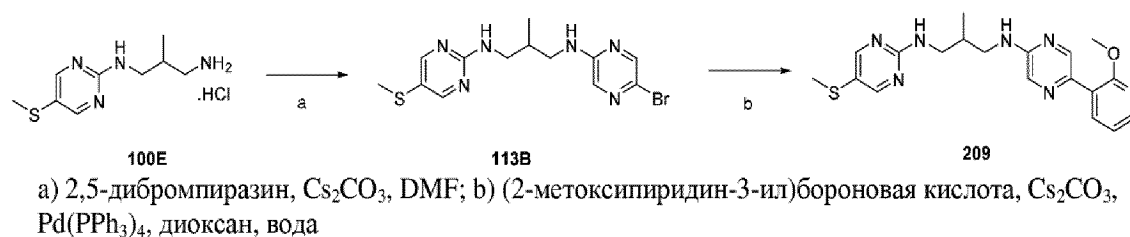
	207	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 5,91-5,91 (m, 1H), 5,44-5,18 (m, 1H), 4,72 (dd, <i>J</i> =20,0, 62,4 Гц, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,13-4,13 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,87-3,87 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,22 (dd, <i>J</i> =6,4, 6,4 Гц, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,64 (tt, <i>J</i> =22,1, 20,6 Гц, 2H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,03 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).
	208	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> =2,4, 8,6 Гц, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 5,95-5,92 (m, 1H), 4,88 (dd, <i>J</i> =6,1, 6,1 Гц, 1H), 3,52-3,17 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,36 (s, 4H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,17 (ddd, <i>J</i> =4,5, 6,2, 8,3 Гц, 1H), 1,02 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H).

Схема 18



*N*¹-(5-Бромпиразин-2-ил)-2-метил-*N*3-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (113В)

Добавляли раствор неочищенного 2-метил-*N*-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (100Е) (340 мг, 1,60 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (8 мл) в суспензию 2,5-дибромпиразина (457 мг, 1,92 ммоль, 1,2 экв.) и карбоната цезия (1,56 г, 4,80 ммоль, 3,0 экв.) в диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и полученный осадок разделяли между водой (20 мл) и дихлорметаном (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 × 25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и

затем концентрировали до сухого состояния в вакууме. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения, *N*¹-(5-бромпиразин-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (113В), в виде бледно-желтой смолы.

Выход: 230 мг (38%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 5,67-5,51 (m, 2H), 3,55-3,31 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,03 (d, *J*=6,9 Гц, 3H).

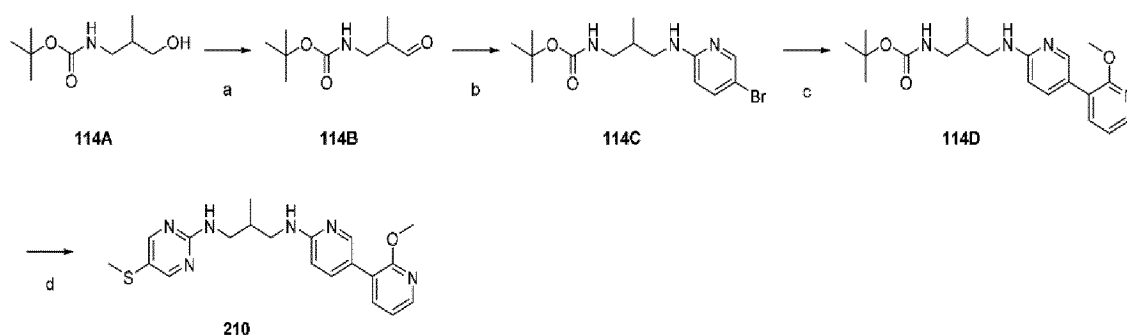
***N*¹-(5-(2-метоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (209)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 7** (примечание: применяли 1,4-диоксан вместо диметилформамида).

Добавляли раствор *N*¹-(5-бромпиразин-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (113В) (50 мг, 0,135 ммоль, 1,0 экв.) в раствор 2-метокси-3-фенилбороновой кислоты (23 мг, 0,149 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (132 мг, 0,406 ммоль, 3 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (15,6 мг, 0,0135 ммоль, 0,1 экв.) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа. Растворители удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный осадок очищали с помощью препаративной HPLC с получением требуемого *N*¹-(5-(2-метоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (154) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 24 мг (44%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,18-8,13 (m, 2H), 7,99 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J*=4,9, 7,4 Гц, 1H), 5,69 (dd, *J*=6,5, 6,5 Гц, 1H), 5,55 (dd, *J*=6,1, 6,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,59-3,48 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,9 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 398 (M+H)⁺.

Схема 19



а) перйодинан Десса-Мартина, DCM; б) Na(AcO)₃BH, AcOH, молекулярные сита, 5-бромпиридин-2-амин; в) 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, диоксан, вода; г) 4М НСl в диоксане, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF

***трет*-Бутил-(2-метил-3-оксопропил)карбамат (114В)**

Внимание – экзотермическая реакция; добавляли порциями перйодат Десса-Мартина (2,94 г, 6,94 ммоль, 1,3 экв.) в течение 20 минут в раствор *трет*-бутил-(3-гидрокси-2-метилпропил)карбамата (1,0 г, 5,34 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл) и промывали 1 М водным раствором дитионита натрия (2 × 10 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 10 мл). Органическую фазу высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(2-метил-3-оксопропил)карбамата (114В), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

***трет*-Бутил-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (114С)**

Применяемая методика была аналогичной способу, описанному на схеме 13 (для получения соединения 109D).

Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%) с получением требуемого *трет*-бутил-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамата (114С) в виде бледно-желтой смолы. Выход: 875 мг (47%). (MS (ESI⁺) масса/заряд 345 (M+H)⁺).

***трет*-Бутил-(3-((2'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (114D)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 7**.

Неочищенный *трет*-бутил-(3-((2'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (114D) непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 110 мг, MS (ESI⁺) масса/заряд 373 (M+H)⁺.

***N*¹-(2'-Метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метилпропан-1,3-диамин (114E)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Неочищенный *N*¹-(2'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метилпропан-1,3-диамин (114E) непосредственно переносили в следующую стадию без дополнительной очистки.

Выход неочищенного вещества: 75 мг. MS (ESI⁺) масса/заряд 273 (M+H)⁺.

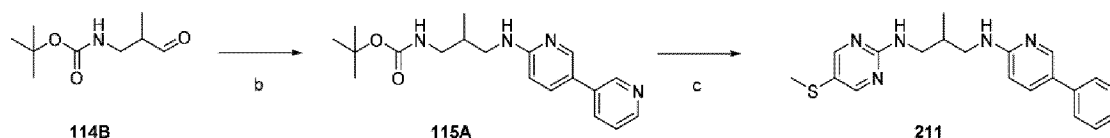
***N*¹-(2'-Метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (210)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**.

Полученный неочищенный осадок очищали с помощью препаративной HPLC с получением требуемого продукта, *N*¹-(2'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина, в виде грязно-белого твердого вещества (155).

Выход: 8 мг (7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 2H), 8,30 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,11 (dd, *J*=1,9, 5,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, *J*=2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, *J*=1,9, 7,3 Гц, 1H), 6,95 (dd, *J*=5,0, 7,3 Гц, 1H), 6,45 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,90 (dd, *J*=6,3, 6,3 Гц, 1H), 5,11 (dd, *J*=6,0, 6,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56-3,23 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,05 (d, *J*=6,9 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 397 (M+H)⁺.

Схема 20



а) периодинан Десса-Мартина, DCM; б) Na(AcO)₃BH, AcOH, молекулярные сита, [3,3'-бипиридин]-6-амин; в) 4М HCl в диоксане, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF

***трет*-Бутил-(3-([3,3'-бипиридин]-6-иламино)-2-метилпропил)карбамат (115A)**

Применяемая методология была аналогичной таковой на схеме 19 (пример 115B) для получения альдегида (114B), и затем с применением методологии, аналогичной **общему способу 7**.

Неочищенный N^1 -([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метилпропан-1,3-диамин (**115A**) непосредственно переносили на следующую стадию.

Выход: 253 мг (63%) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,82 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,48 (dd, $J=1,6$, 4,8 Гц, 1H), 8,36 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,76 (dd, $J=2,6$, 8,7 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,90-6,76 (m, 2H), 6,62-6,59 (m, 1H), 4,10 (q, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,19-3,18 (m, 4H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,40-1,38 (m, 9H).

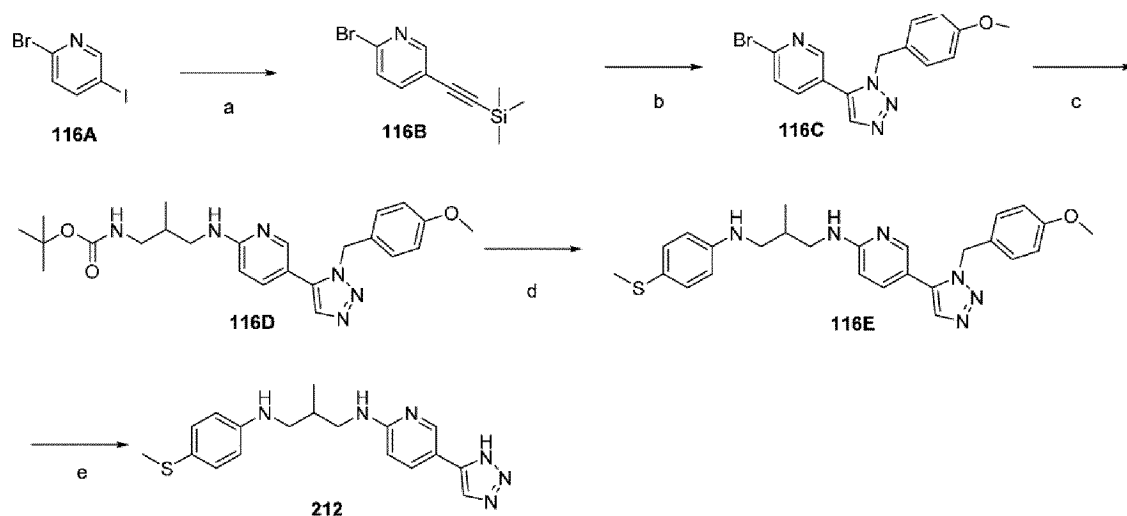
N^1 -([3,3'-Бипиридин]-6-ил)-2-метил- N^3 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (211)

Применяемая методика была аналогичной способу, описанному на схеме 13 (для получения соединения 109D).

Полученный неочищенный осадок очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (с элюированием в системе 10 mM водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил, 5-95%) с получением требуемого продукта, N^1 -([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метил- N^3 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (211), в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 32 мг (14%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (1H, d, $J=2,1$ Гц), 8,53 (1H, dd, $J=1,6$, 4,8 Гц), 8,37-8,35 (3H, m), 7,81-7,77 (1H, m), 7,63 (1H, dd, $J=2,5$, 8,7 Гц), 7,33 (1H, dd, $J=4,6$, 7,8 Гц), 6,50 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 5,93 (1H, dd, $J=6,1$, 6,1 Гц), 5,25 (1H, dd, $J=6,1$, 6,1 Гц), 3,56-3,25 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,18-2,00 (1H, m), 1,06 (3H, d, $J=6,9$ Гц); MS (ESI+) масса/заряд 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Схема 21



а) Триметилсилилацетилен, TEA, Pd(PPh)₃Cl₂, CuI; б) 1-(азидометил)-4-метоксибензол, EtOH, TBAF; в) трет-бутил(3-амино-2-метилпропил)карбамат, K₃PO₄, L-пролин, CuI, DMSO; г) 4М HCl в диоксане, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Cs₂CO₃, DMF; е) TFA, DCM

2-Бром-5-((триметилсилил)этинил)пиридин (116В)

Добавляли триэтиламин (49 мл, 352,25 ммоль, 25 экв.) к 2-бром-5-йодпиридину (4,0 г, 14,09 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением этинилтриметилсилана (2,9 мл, 21,13 ммоль, 1,5 экв.), йодида меди(I) (270 мг, 1,41 ммоль, 0,1 экв.), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (99 мг, 0,14 ммоль, 0,01 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенной смолы, которую очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-40%) с получением промежуточного соединения, 2-бром-5-((триметилсилил)этинил)пиридина (116В), в виде белого твердого вещества.

Выход: 2,5 г (69%). MS (ESI⁺) масса/заряд 254/256 (M+H)⁺.

2-Бром-5-(1-(4-метоксибензил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин (116С)

в раствор 2-бром-5-((триметилсилил)этинил)пиридина (116В) (250 мг, 0,983 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли 1-(азидометил)-4-метоксибензол (177 мг, 1,08 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,54 мл, 1,08 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и затем очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексаны-этилацетат, 0-100%) с получением 2-бром-5-(1-(4-

метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиридина (116C) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 0,21 г (61%). MS (ESI+) масса/заряд 347 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-(3-((5-(1-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (116D)**

В дегазированный раствор 2-бром-5-(1-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиридина (116C) (135 мг, 0,391, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли *трет*-бутил-(3-амино-2-метилпропил)карбамат (96 мг, 0,508 ммоль, 1,3 экв.), L-пролин (18 мг, 0,156 ммоль, 0,4 экв.), фосфат калия (1,6,5 мг, 0,078 ммоль, 0,2 экв.) и йодид меди(I) (15 мг, 0,782 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 28 ч., разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали в вакууме и неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением 2-бром-5-(1-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиридина (116D) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Выход: 0,080 г (45%). MS (ESI+) масса/заряд 453 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-(3-((5-(1-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (116E)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

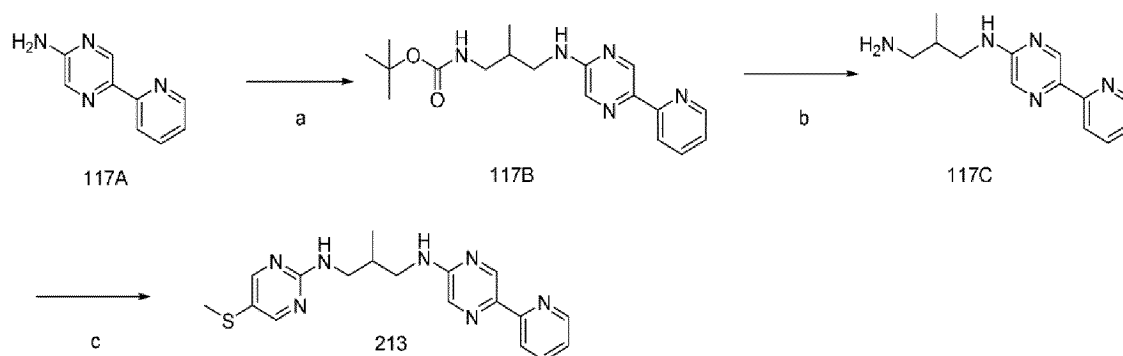
Выход: 25 мг (29%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,90 (dd, *J*=2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,44 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,94 (dd, *J*=6,1, 6,1 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,09 (dd, *J*=6,3, 6,3 Гц, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,53-3,22 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,03 (d, *J*=6,9 Гц, 3H), (NH не наблюдали).

***N*¹-(5-(1*H*-1,2,3-Триазол-5-ил)пиридин-2-ил)-2-метил-*N*³-(4-(метилтио)фенил)пропан-1,3-диамин (212)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 18 мг (96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (dd, *J*=2,3, 8,7 Гц, 1H), 6,45 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,17 (dd, *J*=6,3, 6,3 Гц, 1H), 5,31 (dd, *J*=6,0, 6,0 Гц, 1H), 3,57-3,26 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,06 (d, *J*=6,8 Гц, 3H), (NH не наблюдали); MS (ESI+) масса/заряд 457 (M+H)⁺.

Схема 22



а) **102b**, уксусная кислота, молекулярные сита, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; б) 4М HCl в 1,4-диоксане; в) **100B**, Cs_2CO_3 , DMF

***трет*-Бутил-(2-метил-3-((5-(пиридин-2-ил)пирозин-2-ил)амино)пропил)карбамат (117B)**

В раствор 5-(пиридин-2-ил)пирозин-2-амина (200 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли *трет*-бутил-(2-метил-3-оксипропил)карбамат (117B) (221 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.), молекулярные сита 3 Å (750 мг), уксусную кислоту (0,266 мл, 4,65 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (616 мг, 2,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл) и фильтровали. Органическую фазу промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), затем пропускали через картридж фазового сепаратора. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(пиридин-2-ил)пирозин-2-ил)амино)пропил)карбамата (117B), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 310 мг (78%).

2-Метил-*N*¹-(5-(пиридин-2-ил)пирозин-2-ил)пропан-1,3-диамин (117C)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Выход: 200 мг (100%).

2-Метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-*N*³-(5-(пиридин-2-ил)пирозин-2-ил)пропан-1,3-диамин (213)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**.

Выход: 20 мг (10%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,04 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,20 (dd, $J=4,8$, 6,5 Гц, 1H), 5,75-5,63 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,42-3,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,9$ Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В соответствии с процедурами, описанными на **схеме 22**, синтезировали следующие примеры.

Таблица 15

Структура	Пр. №	^1H ЯМР	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
	214	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,27 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=1,4$, 7,0 Гц, 2H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,65 (dd, $J=6,3$, 6,3 Гц, 1H), 5,53 (dd, $J=6,1$, 6,1 Гц, 1H), 3,57-3,24 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).	357
	215	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,20 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,40 (dd, $J=2,3$, 8,8 Гц, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,08 (dd, $J=4,8$, 4,8 Гц, 1H), 6,47 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,88 (dd, $J=6,0$, 6,0 Гц, 1H), 5,43 (dd, $J=6,1$, 6,1 Гц, 1H), 3,56-3,27 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).	368
	216	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38-8,36 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=2,4$, 8,7 Гц, 1H), 6,51 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,83-5,78 (m, 1H), 5,57 (dd, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57-3,24 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 1H).	371

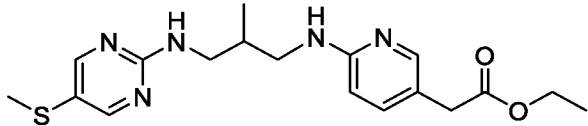
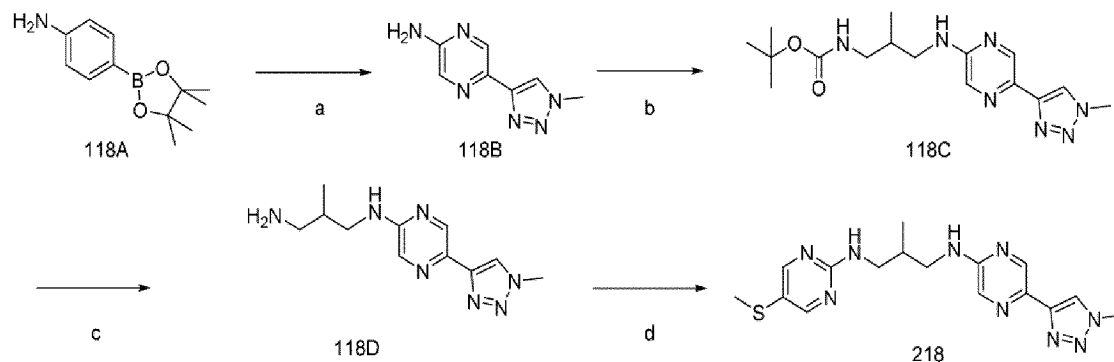
	217	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =2,4, 8,5 Гц, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 5,94 (dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц, 1H), 4,96 (dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц, 1H), 4,14 (q, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,25 (dd, <i>J</i> =7,2, 7,2 Гц, 3H), 1,03 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	376
---	-----	--	-----

Схема 23



а) 4-бром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, диоксан/вода; б) уксусная кислота, молекулярные сита, Na(CH₃COO)₃BH, DCM; в) 4М НСl в диоксане; д) **100В**, Cs₂CO₃, DMF

5-(1-Метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-амин (118В)

Применяемая методология была аналогичной описанной в **общем способе 7** (примечание: применяли смесь 1,4-диоксан/вода вместо диметилформамида в качестве растворителя).
Выход: 158 мг (73%), масса/заряд 176 (M+H)⁺.

трет-Бутил-(2-метил-3-((5-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)амино)пропил)карбамат (118С)

Применяемая методика была аналогичной способу, описанному на **схеме 13** (для получения соединения **109D**).

Неочищенный *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)амино)пропил)карбамат (118С) непосредственно переносили на следующую стадию.
Выход: 101 мг (34%). MS (ESI⁺) масса/заряд 347 (M+H)⁺.

2-Метил-*N*l-(5-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)пропан-1,3-диамин (118D)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Неочищенный 2-метил-*N*¹-(5-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)пропан-1,3-диамин (106D) непосредственно переносили на следующую стадию.

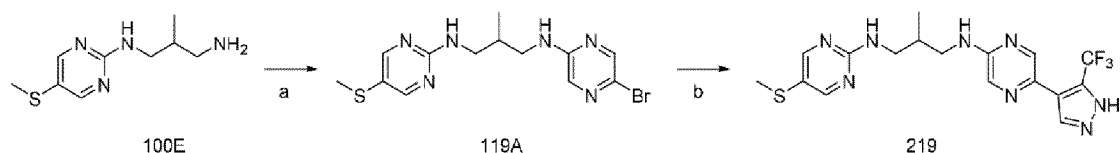
Выход: 71 мг (предположительный). MS (ESI⁺) масса/заряд 367 (M+H)⁺.

2-Метил-*N*¹-(5-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразин-2-ил)-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (218)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**.

Выход: 25 мг (23%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (dd, *J*=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,56 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,63 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=6,8 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 371 (M+H)⁺.

Схема 24



а) 2,5-дибромпиразин, Et₃N, DMF; б) 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-диоксан, вода

***N*¹-(5-Бромпиразин-2-ил)-2-метил-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (119а)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 230 мг (38%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 2H), 8,06 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 5,67-5,51 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,55-3,31 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,03 (d, *J*=6,9 Гц, 3H).

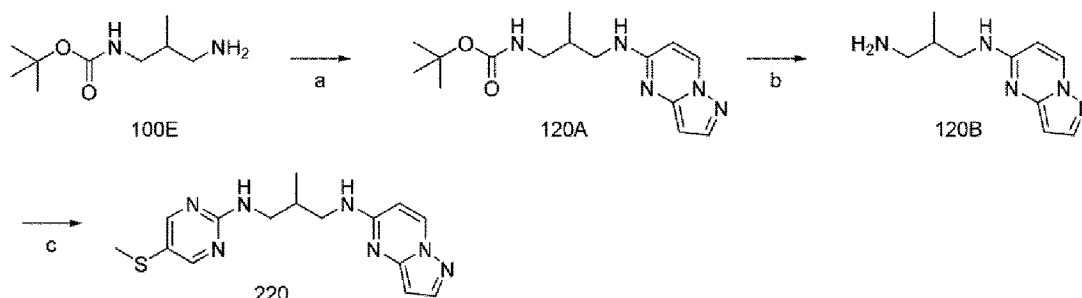
2-Метил-*N*¹-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-*N*³-(5-(5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)пропан-1,3-диамин (219)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 7**

(примечание: применяли смесь 1,4-диоксан/вода и не добавляли дополнительные аликвоты реагентов).

Выход: 18 мг (31%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,70 (s, 1H), 8,35-8,34 (m, 2H), 8,26 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 8,00 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 1H), 0,95 (d, *J*=6,8 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 426 (M+H)⁺.

Схема 25



а) 5-хлорпиразоло[1,5-с]пиримидин, микроволновое облучение при 140°C, 30 мин.;
 б) 4М HCl в 1,4-диоксане; в) **100B**, Cs₂CO₃, DMF

***трет*-Бутил-(2-метил-3-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-иламино)пропил)карбамат (120A).**

Флакон для микроволновой обработки, содержащий 5-хлорпиразоло[1,5-с]пиримидин (500 мг, 3,26 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-(3-амино-2-метилпропил)карбамат (100E) (6,13 г, 32,56 ммоль, 10 экв.), нагревали до 140°C в течение 30 минут с помощью микроволнового облучения. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе изогексан-этилацетат, 0-100%) с получением *трет*-бутил-(2-метил-3-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-иламино)пропил)карбамата (120A).

Выход: 700 мг (70%). MS (ESI⁺) масса/заряд 306 (M+H)⁺.

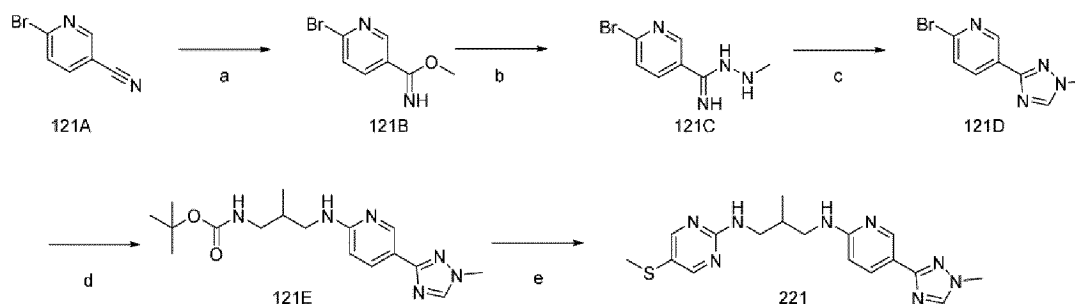
2-Метил-N¹-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)пропан-1,3-диамин (120B)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**. MS (ESI⁺) масса/заряд 229 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-(2-метил-3-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-иламино)пропил)карбамат (220)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 20 мг (14%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,34 (s, 2H), 7,27 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 5,29 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,08 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 2,44-2,37 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,20-1,11 (m, 1H), (2 × NH не наблюдали); MS (ESI⁺) масса/заряд 330 (M+H)⁺.

Схема 26

а) метоксид натрия, MeOH, диоксан, к. т.; б) метилгидразин, пиридин, к. т.; с) муравьиная кислота, нагревание с обратным холодильником; d) трет-бутил(3-амино-2-метилпропил)карбамат, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, диоксан, вода, 80°C в течение ночи; е) i) 4M HCl в диоксане, ii) Cs₂CO₃, TEA, DMF, 50°C

Метил-6-бромникотинимидат (121B)

Добавляли метоксид натрия (0,71 г, 13,22 ммоль, 1,1 экв.) в охлажденный на льду раствор 6-бромникотинонитрила (121A) (2,2 г, 12,02 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксан/вода (20 мл/20 мл). Смесь перемешивали при охлаждении на льду в течение 30 минут и затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Через 1 час смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли и растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного метил-6-бромникотинимидата (121B), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 2,5 г (96%).

6-Бром-N'-метилникотинимидогидразид (121C)

Добавляли метилгидразин (0,73 мл, 13,96 ммоль, 1,2 экв.) в раствор 6-бромникотинимидата (121B) (2,5 г, 11,63 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного 6-бром-N'-метилникотинимидогидразида (121C), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 2 г (75%).

2-Бром-5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (121D)

Добавляли муравьиную кислоту (10 мл, 265 ммоль, 30,4 экв.) к 6-бром-N'-метилникотинимидогидразиду (121C) (2,0 г, 8,73 ммоль, 1,0 экв.) и смесь нагревали с

обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного коричневого осадка, который очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе метанол в дихлорметане/дихлорметан, 0-10%) с получением 2-бром-5-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридина (121D) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 500 мг (23%). MS (ESI+) масса/заряд 240 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-(2-метил-3-((5-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пропил)карбамат (121E)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 7** (примечание: применяли смесь 1,4-диоксан/вода и не добавляли дополнительные аликвоты реагентов).

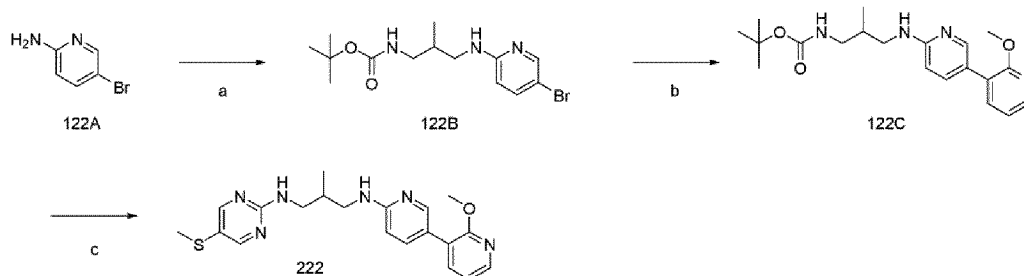
Выход: 125 мг.

2-Метил-*N*¹-(5-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-*N*³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (221)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2** для удаления защитной группы и затем в **общем способе 1**.

Выход: 25 мг (18%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,42 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=6,0, 6,0$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J=5,8, 5,8$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,32-3,17 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 0,93 (d, $J=6,7$ Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 371 (M+H)⁺.

Схема 27



а) трет-бутил-*N*-(2-метил-3-оксопропил)карбамат, уксусная кислота, молекулярные сита, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; б) (2-метоксипиридин-3-ил)бороновая кислота, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , диоксан, вода, 80°C в течение ночи; в) i) 4М HCl в диоксане, ii) Cs_2CO_3 , TEA, DMF, 50°C в течение ночи

трет-Бутил-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (122В)

Добавляли трет-бутил-*N*-(2-метил-3-оксопропил)карбамат (100Е) (1,0 г, 5,34 ммоль, 1,0 экв.) в раствор 5-бромпиридин-2-амина (122А) (920 мг, 5,34 ммоль, 1,0 экв.), уксусной кислоты (1,2 мл, 21,36 ммоль, 4,0 экв.) и молекулярных сит (типа 4Å, 1,0 г) в безводном дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и затем добавляли одной порцией триацетоксиборогидрид натрия (2,83 г, 13,35 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (30 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 30 минут и затем слой на основе дихлорметана отделяли и промывали водным раствором тиосульфата натрия (1 М, 15 мл). Органическую фазу выделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением полунеочищенного трет-бутил-(3-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамата (122В) в виде бледно-коричневой смолы, которую применяли в следующей реакции без дополнительной очистки.

Выход: 875 мг (47%).

трет-Бутил-(3-((2'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (122С)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 7**.

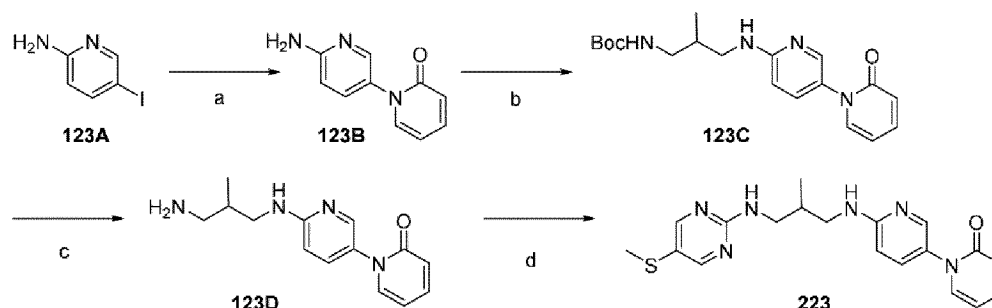
Выход: 138 мг.

N^1 -(2'-Метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метил- N^3 -(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (222)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной для **общего способа 2** для удаления защитной группы и затем для **общего способа 1**.

Выход: 57 мг. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 2H), 8,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=2,3$, 8,7 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,48 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,94-5,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,28 (dd, $J=6,6$, 13,4 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,06 (d, $J=6,9$ Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Схема 28



а) 2-гидроксипиридин, CuI , 8-хинолол, K_2CO_3 , DMSO, 130°C ; б) трет-бутил (2-метил-3-оксopропил)карбамат, молекулярные сита на 4A, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH , DCM, к. т.; в) 4M HCl в 1,4-диоксане, H_2O , к. т.; д) 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Et_3N , Cs_2CO_3 , DMF, к. т.

6'-Хлор-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (123B)

Объединяли 2-амино-5-йодпиридин (123A) (1,12 г, 5,00 ммоль, 1,0 экв.) с 2-гидроксипиридином (582 мг, 6,00 ммоль, 1,2 экв.), карбонатом калия (760 мг, 5,50 ммоль, 1,1 экв.), йодидом меди(I) (143 мг, 0,75 ммоль, 0,15 экв.) и 8-гидроксихинолином (110 мг, 0,75 ммоль, 0,15 экв.) в безводном диметилсульфонамиде (5 мл). Смесь дегазировали в потоке азота и затем нагревали при 130°C в течение 21 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем ее выливали в смесь 10% водного раствора гидроксида аммония (100 мл) и этилацетата (50 мл). Добавляли активированный уголь (1 г) и смесь фильтровали через слой целита с промыванием этилацетатом (2×50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное бледно-желтое твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-10%) с получением требуемого продукта, 6'-хлор-2H-[1,3'-бипиридин]-2-она, в виде грязно-белого твердого вещества (123B).

Выход: 245 мг (26%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,88 (1H, d, $J=2,5$ Гц), 7,60 (1H, ddd, $J=0,7$, 2,1, 6,8 Гц), 7,49 (1H, ddd, $J=2,2$, 6,7, 9,1 Гц), 7,41 (1H, dd, $J=2,7$, 8,7 Гц), 6,52 (1H, dd, $J=0,4$, 8,8 Гц), 6,45 (1H, ddd, $J=0,7$, 1,3, 9,2 Гц), 6,28 (1H, ddd, $J=6,7$, 6,7, 1,3 Гц), 6,23 (2H, s); MS (ESI+) масса/заряд 188 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

трет-Бутил-(2-метил-3-((2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-6'-ил)амино)пропил)карбамат (123С)

Применяемая методика была аналогичной таковой, описанной на **схеме 19**.

Применяли 6'-хлор-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (123В) в избытке (245 мг, 1,31 ммоль, 1,1 экв.). В реакции применяли молекулярные сита 4Å. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-7%) с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-(2-метил-3-((2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-6'-ил)амино)пропил)карбамата (123С), в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Выход: 249 мг (58%). MS (ESI+) масса/заряд 359 (M+H)⁺.

6'-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (223)

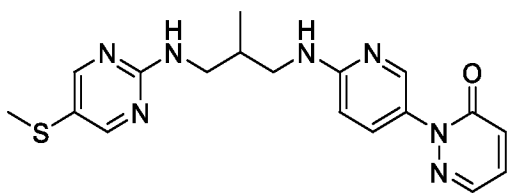
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**, с применением при соотношении (4:1) 4 М HCl в смеси 1,4-диоксан-вода, затем в **общем способе 3** с применением карбоната цезия (3,0 экв.) в комбинации с триэтиламином (2,0 экв.).

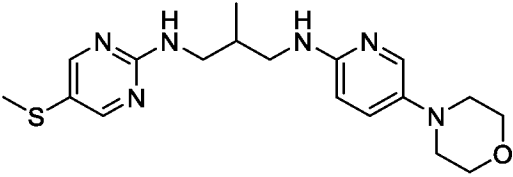
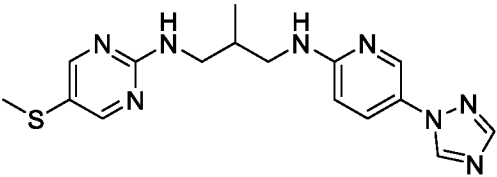
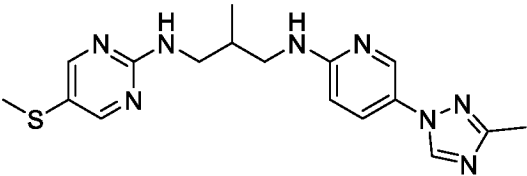
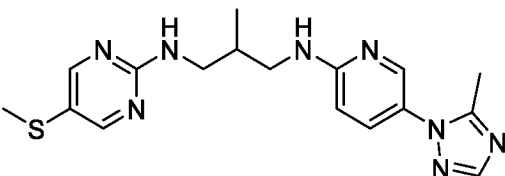
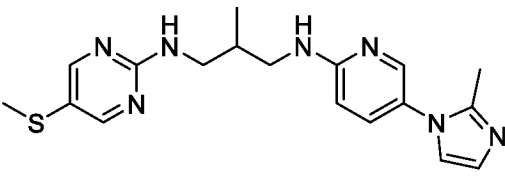
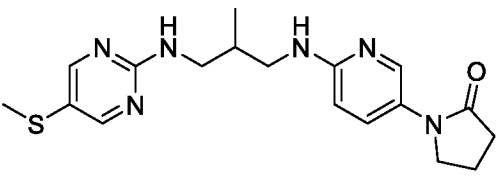
Выход: 152 мг (57% за 2 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,35 (2H, s), 7,91 (1H, d, J=2,6 Гц), 7,61 (1H, ddd, J=0,6, 2,1, 6,8 Гц), 7,52-7,45 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=2,7, 8,9 Гц), 6,90 (1H, dd, J=5,8, 5,8 Гц), 6,57 (1H, dd, J=0,5, 8,9 Гц), 6,45 (1H, ddd, J=0,7, 1,2, 9,2 Гц), 6,28 (1H, ddd, J=6,7, 6,7, 1,4 Гц), 3,33-3,14 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,10-2,00 (1H, m), 0,94 (3H, d, J=6,8 Гц); MS (ESI+) масса/заряд 383 (M+H)⁺.

С применением процедур, описанных на **схеме 28**, синтезировали следующие примеры.

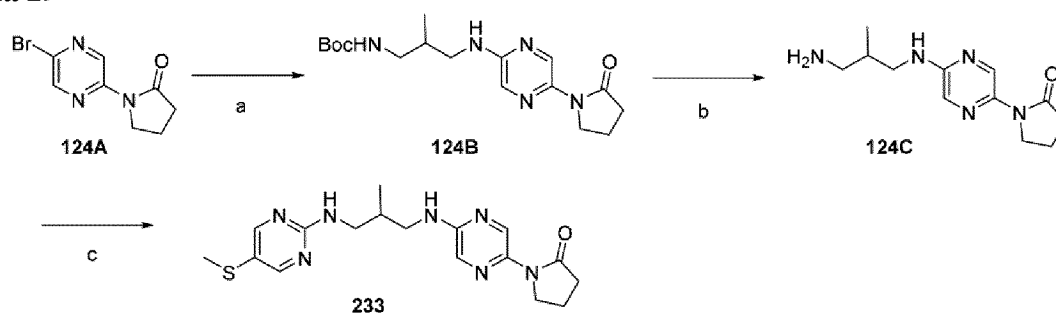
Таблица 16

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	224	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (2H, s), 8,18 (0,5H, s), 8,10 (1H, dd, J=0,4, 2,6 Гц), 8,03 (1H, dd, J=1,6, 3,9 Гц), 7,52 (1H, dd, J=2,7, 9,0 Гц), 7,50-7,45 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J=1,6, 9,4 Гц), 6,91 (1H, dd, J=5,8, 5,8 Гц), 6,57 (1H, dd, J=0,5, 9,0 Гц), 3,35-3,15 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,10-2,00 (1H, m), 0,94 (3H, d, J=6,8 Гц). Частичная формиатная соль.	384

	225	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (2H, s), 8,16 (1H, s), 7,64 (1H, d, <i>J</i> =2,8 Гц), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц), 7,19 (1H, dd, <i>J</i> =2,9, 9,0 Гц), 6,46 (1H, d, <i>J</i> =8,9 Гц), 6,11 (1H, dd, <i>J</i> =5,1, 5,1 Гц), 3,75-3,68 (4H, m), 3,30-3,05 (4H, m), 2,94-2,87 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,05-1,92 (1H, m), 0,91 (3H, d, <i>J</i> =6,8 Гц). Формиатная соль.	375
	226	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,40-8,31 (4H, m), 8,09 (1H, s), 7,65 (1H, dd, <i>J</i> =2,5, 8,8 Гц), 6,49 (1H, d, <i>J</i> =8,8 Гц), 5,77 (1H, dd, <i>J</i> =6,2, 6,2 Гц), 5,44 (1H, dd, <i>J</i> =5,7, 5,7 Гц), 3,57-3,23 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,05 (3H, d, <i>J</i> =6,8 Гц).	357
	227	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,04 (1H, s), 8,41-8,33 (3H, m), 8,10 (1H, dd, <i>J</i> =2,0, 9,3 Гц), 7,59 (4H, br s), 7,03 (1H, d, <i>J</i> =9,3 Гц), 3,44-3,23 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,20-2,09 (1H, m), 1,01 (3H, d, <i>J</i> =6,6 Гц). Соль бис(трифторацетата).	371
	228	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,39 (2H, s), 8,23 (1H, d, <i>J</i> =2,3 Гц), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, dd, <i>J</i> =2,0, 9,1 Гц), 7,57 (1H, br s), 6,91 (1H, d, <i>J</i> =9,1 Гц), 5,11 (3H, br s), 3,43-3,24 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,19-2,09 (1H, m), 1,01 (3H, d, <i>J</i> =6,8 Гц). Соль бис(трифторацетата).	371
	229	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (2H, s), 8,16 (1H, s), 7,98 (1H, d, <i>J</i> =2,4 Гц), 7,47 (1H, dd, <i>J</i> =6,0, 6,0 Гц), 7,43 (1H, dd, <i>J</i> =2,7, 8,9 Гц), 7,16 (1H, d, <i>J</i> =1,4 Гц), 6,92 (1H, dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц), 6,87 (1H, d, <i>J</i> =1,1 Гц), 6,60 (1H, dd, <i>J</i> =0,6, 8,9 Гц), 3,35-3,26 (3H, m), 3,26-3,14 (2H, m), 2,35 (2H, s), 2,21 (3H, s), 2,10-2,00 (1H, m), 0,94 (3H, d, <i>J</i> =6,8 Гц). Формиатная соль.	370
	230	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (2H, s), 8,05 (1H, d, <i>J</i> =2,4 Гц), 7,92 (1H, dd, <i>J</i> =2,8, 9,0 Гц), 6,43 (1H, dd, <i>J</i> =0,5, 9,1 Гц), 5,96 (1H, dd, <i>J</i> =5,8, 5,8 Гц), 3,80 (2H, ddt, <i>J</i> =3,5, 3,5, 3,5 Гц), 3,53-3,44 (1H, m), 3,39-3,30 (2H, m), 3,22 (1H, dd,	373

		$J=6,8, 13,6$ Гц), 2,63-2,53 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,22-2,01 (3H, m), 1,03 (3H, d, $J=6,9$ Гц).	
	231	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39-8,34 (3H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,73 (1H, d, $J=2,7$ Гц), 7,70 (1H, d, $J=1,5$ Гц), 6,47 (1H, dd, $J=0,5, 9,0$ Гц), 6,44 (1H, dd, $J=2,1, 2,1$ Гц), 5,84 (1H, dd, $J=6,1, 6,1$ Гц), 5,19 (1H, dd, $J=6,1, 6,1$ Гц), 3,56-3,33 (3H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,12-2,03 (1H, m), 1,05 (3H, d, $J=6,9$ Гц).	356
	232	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (2H, s), 8,16 (1H, d, $J=2,5$ Гц), 7,87-7,76 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J=2,6, 8,9$ Гц), 7,22-7,11 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 5,81 (1H, br s), 5,52 (1H, br s), 3,57-3,48 (1H, m), 3,47-3,34 (2H, m), 3,27 (1H, dd, $J=7,2, 13,7$ Гц), 2,36 (3H, s), 2,15-2,04 (2H, m), 1,06 (3H, d, $J=6,9$ Гц).	356

Схема 29



а) трет-бутил-*N*-(3-амино-2-метилпропил)карбамат, CuI, L-пролин, K_3PO_4 , DMSO, 90°C; б) 4М HCl в 1,4-диоксане, H_2O , к. т.; в) 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Et_3N , Cs_2CO_3 , DMF, к. т.

трет-Бутил-(2-метил-3-((5-(2-оксопирролидин-1-ил)пирозин-2-ил)амино)пропил)карбамат (124В)

Добавляли раствор трет-бутил-*N*-(3-амино-2-метилпропил)карбамата (100Е) (436 мг, 2,20 ммоль, 1,1 экв.) в безводном диметилсульфонамиде (10 мл) добавляли к 2-бром-5-

(пирролидинон-1-ил)пиразину (124A) (510 мг, 2,00 ммоль, 1,0 экв.), трехосновному фосфату калия (866 мг, 4,00 ммоль, 2 экв.), L-пролину (94 мг, 0,80 ммоль, 0,4 экв.) и йодиду меди(I) (76 мг, 0,40 ммоль, 0,2 экв.). Смесь дегазировали и выдерживали в потоке азота, затем нагревали при 90°C с перемешиванием в течение 20 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, затем ее выливали в смесь воды (50 мл) и этилацетата (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-6%) с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиразин-2-ил)амино)пропил)карбамата (124B), в виде желтого твердого вещества.

Выход: 375 мг (54%). MS (ESI+) масса/заряд 350 (M+H)⁺.

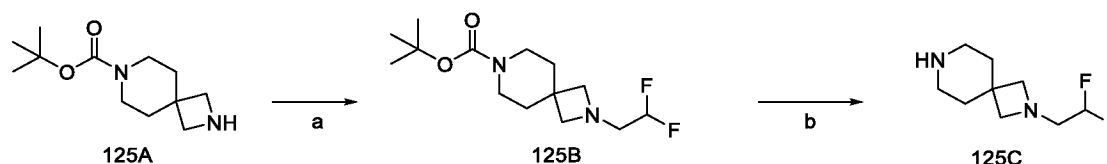
1-(5-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-ил)пирролидин-2-он (233)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**, с применением при соотношении [4:1] 4 М HCl в смеси 1,4-диоксан-вода, затем в **общем способе 3**.

Выход: 71 мг (18% за 2 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (1H, d, J=1,5 Гц), 8,35 (2H, s), 7,64 (1H, d, J=1,5 Гц), 5,63 (1H, dd, J=6,2, 6,2 Гц), 5,24 (1H, dd, J=5,7, 5,7 Гц), 3,97 (2H, t, J=7,1 Гц), 3,55-3,46 (1H, m), 3,45-3,32 (2H, m), 3,28-3,19 (1H, m), 2,62 (2H, t, J=8,1 Гц), 2,36 (3H, s), 2,20-2,02 (3H, m), 1,03 (3H, d, J=6,8 Гц); MS (ESI+) масса/заряд 374 (M+H)⁺.

Схема 30



a) RX, K₂CO₃, DMF, b) TFA, DCM

трет-Бутил-2-(2,2-дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (125B)

Добавляли 1,1-дифтор-2-йодэтан (128 мг, 0,67 ммоль, 1,2 экв.) в суспензию *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (125A) (126 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (231 мг, 1,67 ммоль, 3,0 экв.) в диметилформамиде (1,0 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и затем концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого *трет*-бутил-2-(2,2-дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (125B), в виде бледно-желтого масла.

Выход: 73 мг (45%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,87-5,57 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,89-2,77 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

2-(2,2-Дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (125C)

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,3 мл) в раствор *трет*-бутил-2-(2,2-дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (125B) (73 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1,3 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 2-(2,2-дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана (125C), в виде бледно-желтого масла, которое применяли в следующей реакции без дополнительной очистки.

Промежуточные соединения в **таблице 17** синтезировали с применением условий, аналогичных таковым, описанным для промежуточного соединения **125C**.

Таблица 17

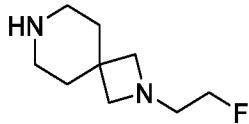
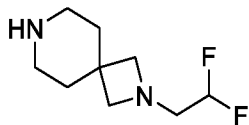
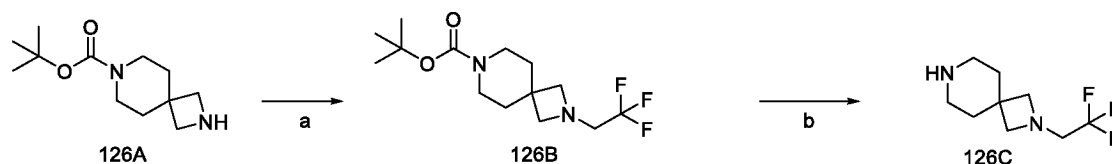
Структура	№ соединения	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	Промежуточное соединение	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 4,67-4,24 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,35-3,08 (m, 6H), 1,76-1,66 (m, 4H). NH не наблюдали.	н. д.
	Промежуточное соединение	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 5,87-5,57 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,89-2,77 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).	н. д.

Схема 31



a) ROSO_2CF_3 , Cs_2CO_3 , MeCN, b) TFA, DCM

***трет*-Бутил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (126B)**

Добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (153 мл, 1,06 ммоль, 1,2 экв.) в суспензию *трет*-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (126A) (200 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (862 мг, 2,65 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (2,0 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.

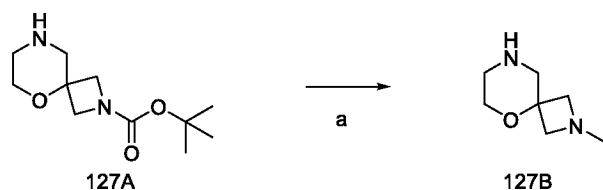
Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор и затем концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (126B) в виде клейкого белого твердого вещества. Образец применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 341 мг (колич.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,38-3,30 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,01 (q, $J=9,4$ Гц, 2H), 1,73-1,69 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

2-(2,2,2-Трифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (126C)

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,3 мл) в раствор *трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (126B) (110 мг, 0,357 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 2-(2,2,2-трифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана (126C) в виде бледно-коричневого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, предположительный выход 100%.

Схема 32



a) LiAlH_4 , THF

2-Метил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан (127B)

Добавляли по каплям алюмогидрид лития (1 М раствор в тетрагидрофуране, 1,97 мл, 1,97 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота в охлажденный до 0°C раствор *трет*-бутил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (127A) (150 мг, 0,657 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут, охлаждающую баню удаляли и затем реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. (наблюдали выделение газа при 0°C и 35°C). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили путем медленного добавления воды (0,075 мл), водного раствора гидроксида натрия (15%, 0,075 мл) и затем воды (0,22 мл). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, добавляли сульфат магния и перемешивали дополнительно в течение 40 минут. Смесь высушивали путем пропускания через фазовый сепаратор, промывали тетрагидрофураном и диэтиловым эфиром и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 2-метил-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонана (127B) в виде бледно-коричневого масла. Образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

Выход: предположительный 100%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,63-3,56 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), NH не наблюдали.

Промежуточное соединение в **таблице 18** синтезировали с применением условий, аналогичных таковым, описанным для промежуточного соединения **127B**.

Таблица 18

Структура	№ соединения	^1H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	Промежуточное соединение	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,63-3,56 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H),	-

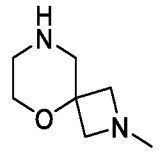
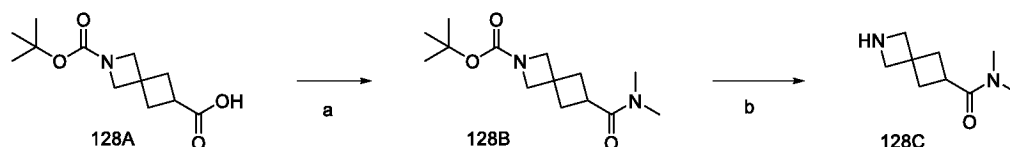
		2,40 (s, 3H), NH не наблюдали.	
---	--	--------------------------------	--

Схема 33

a) HATU, Et₃N, Me₂NH, DMF b) TFA, DCM

***трет*-Бутил-6-(диметилкарбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (128В)**

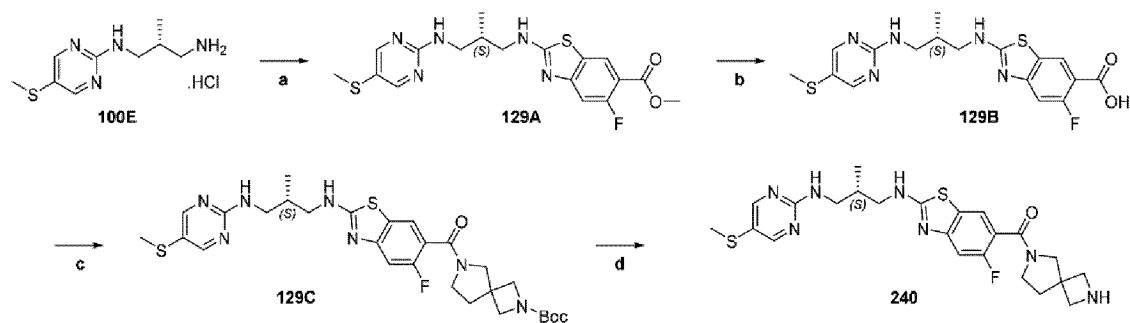
Применяемый способ был аналогичным таковому, описанному в **общем способе 5**, с применением 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-6-(диметилкарбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (128В).

Выход: 111 мг (колич.). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 3,87 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 4H), 1,37-1,36 (m, 9H).

***N,N*-Диметил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид (128С)**

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (2,1 мл) в раствор *трет*-бутил-6-(диметилкарбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (128В) (110 мг, 0,357 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2,1 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением требуемого продукта, *N,N*-диметил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксиамида (128С), в виде бледно-коричневого масла. Образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки, предположительный выход 100%.

Схема 34



а) метил-2-хлор-5-фторбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат, Et₃N, DMF; б) LiOH, MeOH, THF, H₂O; в) амин, HATU, Et₃N, DMF; г) TFA, DCM

Метил-(*S*)-5-фтор-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат (129А)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

Выход: 134 мг (20%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 2H), 8,13 (d, *J*=6,9 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,62 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,42-3,22 (m, 2H), 2,38-2,38 (m, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,07 (d, *J*=6,9 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 422 (M+H)⁺.

(*S*)-5-Фтор-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоновая кислота (129В)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 4**.

Выход: 98 мг (колич.). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,33-8,32 (m, 2H), 8,18 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,50 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 0,97-0,94 (m, 3H). Способных к обмену NH-протонов не наблюдали; MS (ESI⁺) масса/заряд 408 (M+H)⁺.

***трет*-Бутил-(*S*)-6-(5-фтор-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (129С)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 5**.

Выход: 20 мг (54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,99 (dd, *J*=1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,47 (dd, *J*=6,7, 6,7 Гц, 1H), 4,37 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,40-3,23 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,40 (dd, *J*=7,2, 7,2 Гц, 3H), 1,06 (d, *J*=6,9 Гц, 3H); MS (ESI⁺) масса/заряд 489 (M+H)⁺.

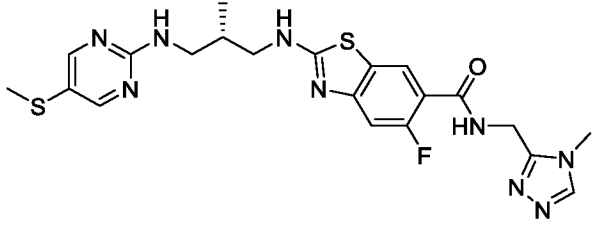
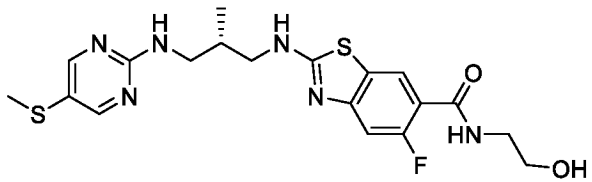
Формиатная соль (*S*)-(5-Фтор-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метанона (пример 240)

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1 мл) в охлажденный до 0°C раствор *трет*-бутил-(*S*)-6-(5-фтор-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (149) (17 мг, 0,0166 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный осадок очищали с помощью препаративной HPLC (добавка – муравьиная кислота) с получением требуемого продукта, формиатной соли (*S*)-(5-фтор-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-ил)-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)метанона (пример 189), в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 9 мг (100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38-8,36 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 1H), 5,84-5,72 (m, 1H), 3,98 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,84-3,57 (m, 6H), 3,50-3,24 (m, 4H), 2,86 (s, 12H), 2,38-2,37 (m, 3H), 2,29-2,13 (m, 3H), 1,09-1,04 (m, 3H). Способных к обмену NH-протонов не наблюдали; MS (ESI+) масса/заряд 502 (M+H)⁺.

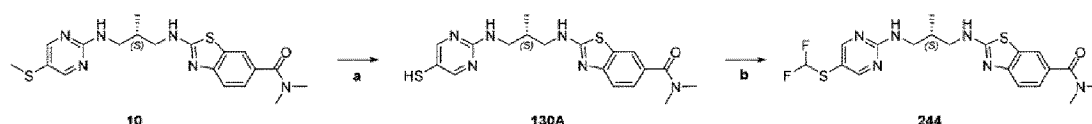
С применением процедур, описанных на **схеме 34**, получали следующие примеры.

Таблица 19

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	241	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38-8,37 (m, 2H), 8,24 (d, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 5,72-5,69 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,42-3,24 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,09-1,05 (m, 3H).	502
	242	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 2H), 8,28-8,26 (m, 1H), 5,71 (t, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 3,86 (t, <i>J</i> =5,0 Гц, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,41-3,22 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,08-1,06 (m, 3H).	451

	243	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 6,85 (t, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 5,63 (t, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,63-3,45 (m, 2H), 3,42-3,22 (m, 4H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	478
--	-----	--	-----

Схема 35



а) NaSMe, NMP, 160°C, 1 ч.; б) бромдифторметилдиэтилфосфонат, KOH, NMP, вода

2-((3-((5-Меркаптопиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамид (130А)

Добавляли *N,N*-диметил-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамид (соединение 10, 75 мг, 0,18 ммоль), метантиолат натрия (126 мг, 1,80 ммоль, 10,0 экв.) и *N*-метилпирролидин (1,5 мл) в сосуд для микроволновой обработки в атмосфере азота, закрывали и затем нагревали до 160°C в течение 1 часа. С помощью LCMS-анализа показывали полное превращение в требуемый тиол, 2-((3-((5-((дифторметил)тио)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамид (130А), который применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

2-((3-((5-((Дифторметил)тио)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамид (244)

Добавляли гидроксид калия (201 мг, 3,58 ммоль, 20,0 экв.) и воду (0,5 мл) в неочищенный тиольный раствор 2-((3-((5-((дифторметил)тио)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамида в *N*-метилпирролидине (1,5 мл) и смесь охлаждали до –70°C с замораживанием до образования твердого вещества. Добавляли одной порцией бромдифторметилдиэтилфосфонат (40 мкл, 0,215 ммоль, 1,2 экв.) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды в течение 1 часа, затем повторно охлаждали до –70°C. Добавляли дополнительную аликвоту бромдифторметилдиэтилфосфоната (40 мкл, 0,215 ммоль, 1,2 экв.) и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды в течение

1 часа. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл).

Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и соевым раствором (25 мл), затем высушивали над сульфатом магния. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного коричневого масла, которое очищали с помощью флэш-хроматографии (с элюированием в системе дихлорметан-метанол, 0-10%) и затем с помощью препаративной HPLC с получением требуемого 2-((3-((5-((диформетил)тио)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамид (244) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 15 мг (19%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42-8,39 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,36 (dd, *J*=1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,15 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,09-1,06 (m, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 453 (M+H)⁺.

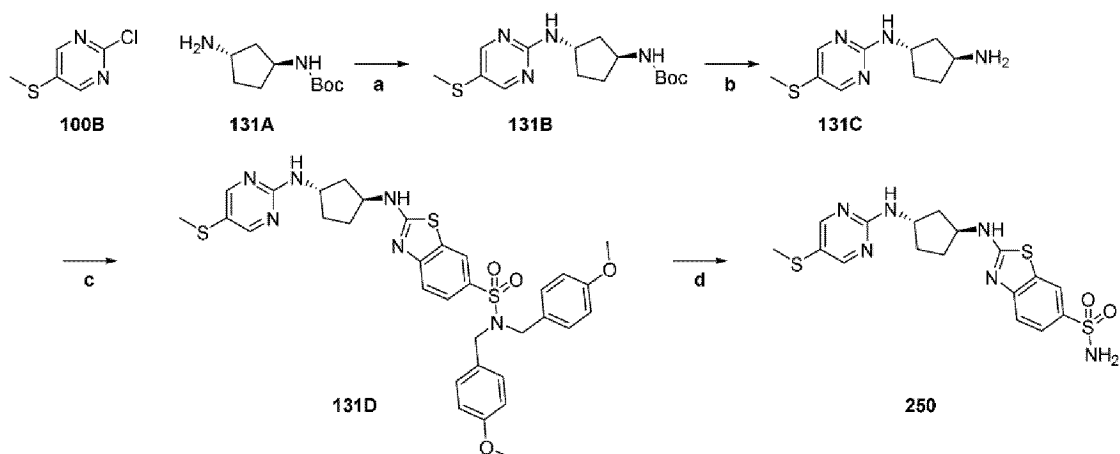
В соответствии с методикой, описанной на **схеме 35**, получали следующие примеры.

Таблица 20

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	245	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,43 (s, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,68 (t, <i>J</i> =56,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (dd, <i>J</i> =6,5, 6,5 Гц, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,64-3,53 (m, 6H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,91 (s, 4H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	535
	246	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,42-8,38 (m, 2H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 3,64-3,52 (m, 6H), 3,46-3,32 (m, 6H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,83-1,82 (m, 4H), 1,09-1,06 (m, 3H).	534
	247	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,44-8,39 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,12 (t, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 3,64-3,51 (m, 6H), 3,44-3,30 (m, 3H), 3,25-3,23 (m, 4H), 3,02 (q, <i>J</i> =9,4 Гц, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 4H), 1,07 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 3H).	616

	248	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,44-8,38 (m, 4H), 7,70 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,09 (t, <i>J</i> =6,6 Гц, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 3H), 4,00-3,82 (m, 6H), 3,65-3,52 (m, 4H), 3,45-3,30 (m, 4H), 3,07 (s, 6H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,08 (d, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H).	550
	249	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41-8,35 (m, 3H), 8,25 (d, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 1H), 0,99-0,96 (m, 3H).	426

Схема 36



a) Cs₂CO₃, DMF; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) 2-хлорбензотиазол, Et₃N, DMF; d) TFA, DCM

***rac*-трет-Бутил-((1*R*,3*R*)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)карбамат (131В)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**.

Выход: 220 мг (44%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35-8,34 (m, 4H), 5,35 (s, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,36 (dd, *J*=6,9, 13,8 Гц, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 1H), 2,36 (d, *J*=1,0 Гц, 6H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 4H), 1,46-1,43 (m, 24H); MS (ESI⁺) масса/заряд 325 (M+H)⁺.

***rac*-(1*R*,3*R*)-N¹-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина гидрохлорид (131С)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.

Выход: 250 мг (колич. %). MS (ESI+) масса/заряд 225 (M+H)⁺.

Применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

***rac*-*N,N*-бис(4-Метоксибензил)-2-(((*транс*)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамид (131D)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**.

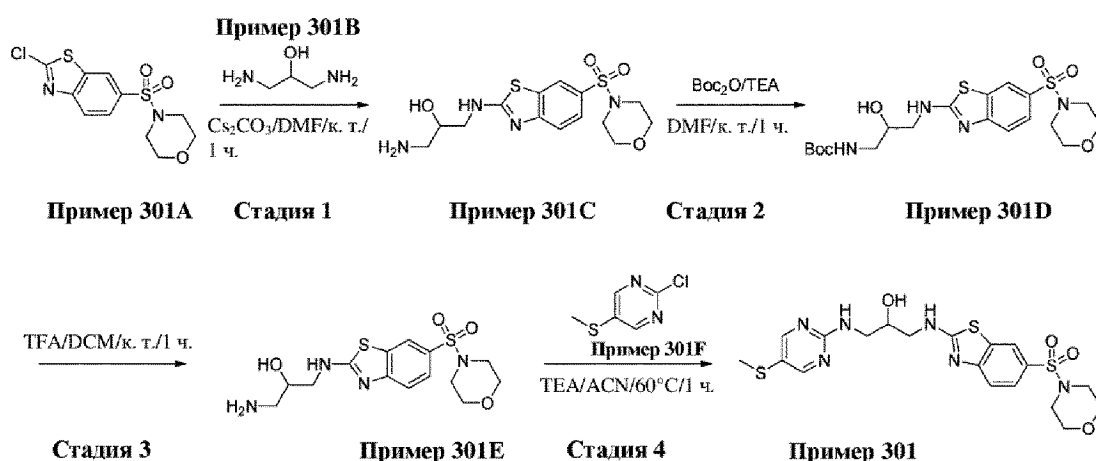
Выход: 52 мг (23%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 2H), 8,00 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J*=1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 4H), 6,76-6,73 (m, 4H), 5,59-5,54 (m, 1H), 5,22 (d, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,77-3,76 (m, 6H), 2,37-2,37 (m, 6H), 2,23-2,07 (m, 2H); MS (ESI+) масса/заряд 677 (M+H)⁺.

***rac*-2-(((*транс*)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамид (250)**

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1 мл) в охлажденный на льду раствор *rac*-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-2-(((*транс*)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамида (131D) (45 мг, 66,48 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (1 мл). Обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды в течение 18 ч. и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный неочищенный осадок очищали с помощью препаративной HPLC и полученные чистые фракции подвергали сублимационному высушиванию с получением требуемого 2-(((*транс*)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамида (пример 250) в виде белого порошка.

Выход: 23 мг (79%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,36 (s, 2H), 8,17 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, *J*=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 5,34 (d, *J*=6,5 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 2,37-2,37 (m, 6H), 2,22-2,07 (m, 2H); MS (ESI+) масса/заряд 437 (M+H)⁺.

Схема 41



Стадия 1. Пример 301C

В раствор соединения из **примера 301A** (1 г, 3,14 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,05 г, 6,28 ммоль) и соединение из **примера 301B** (5,6 г, 62,8 ммоль). Смесь нагревали до 25°C в течение 1 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат (неочищенное соединение из **примера 301C**) применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия 2. Пример 301D

Обрабатывали раствор соединения из **примера 301C** с помощью Voc_2O (1,03 г, 4,72 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли воду (100 мл), затем полученное экстрагировали с помощью EA (50 мл $\times$ 2), промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе петролейный эфир/EtOAc = 1/5 – 1/1) с получением требуемого продукта (**пример 301D**, 1,2 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573$.

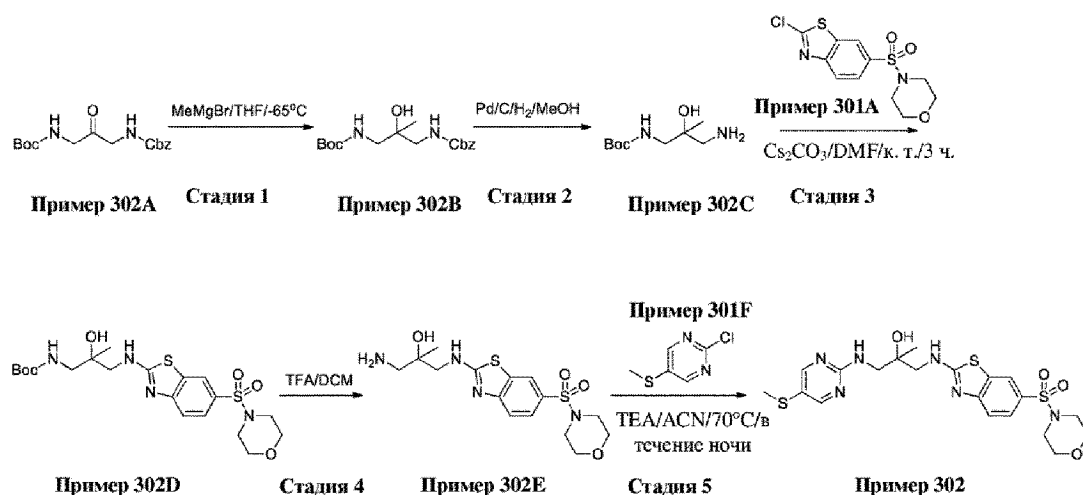
Стадия 3. Пример 301E

В раствор соединения из **примера 301D** (1,2 г, 2,54 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при к. т. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали с получением требуемого продукта (**пример 301E**, 945 мг, выход: 100%) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Пример 301

В раствор соединения из **примера 301E** (945 мг, 2,54 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли TEA (514 мг, 5,08 ммоль) и соединение из **примера 301F** (408 мг, 2,54 ммоль) при к. т., затем при 70°C в течение 18 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе петролейный эфир/EtOAc = 3/1 – 5/3) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 301** (780 мг, выход: 61%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 497$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,59 (dd, $J = 16,6, 11,9$ Гц, 6H), 3,39 (dd, $J = 19,4, 5,9$ Гц, 4H), 2,85-2,81 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).

Схема 42



Стадия 1. Пример 302B

Охлаждали раствор соединения из **примера 302A** (6,77 г, 21 ммоль) в THF (200 мл) в атмосфере N_2 до $-65^\circ C$. Добавляли по каплям MeMgBr (21 мл, 63,1 ммоль, 3 М в THF), затем перемешивали при $-65^\circ C$ в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нагревали до к. т. в течение 2 ч., гасили путем добавления воды (200 мл). После экстрагирования с помощью EtOAc (200 мл $\times$ 2) объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 302B** (4 г, выход 56%), в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 339$.

Стадия 2. Пример 302C

В реактор вводили раствор соединения из **примера 302В** (4 г, 0,012 ммоль) в MeOH (40 мл), суспензию катализатора Pd/C (400 мг). Сосуд продували с помощью азота и затем с помощью водорода и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. С помощью TLC и LCMS обнаруживали израсходование исходного материала. Соединение из **примера 302С** (4 г, выход: 100%) получали путем фильтрации и концентрировали, и применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. LCMS $[M+H]^+ = 205$.

Стадия 3. Пример 302D

В раствор соединения из **примера 301А** (154 мг, 0,48 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (313 мг, 0,96 ммоль) и соединение из **примера 302С** (982 мг, 4,8 ммоль), смесь нагревали до 25°C в течение 2 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 1/1 – 1/4) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 302D** (500 мг, выход: 100%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 487$.

Стадия 4. Пример 302E

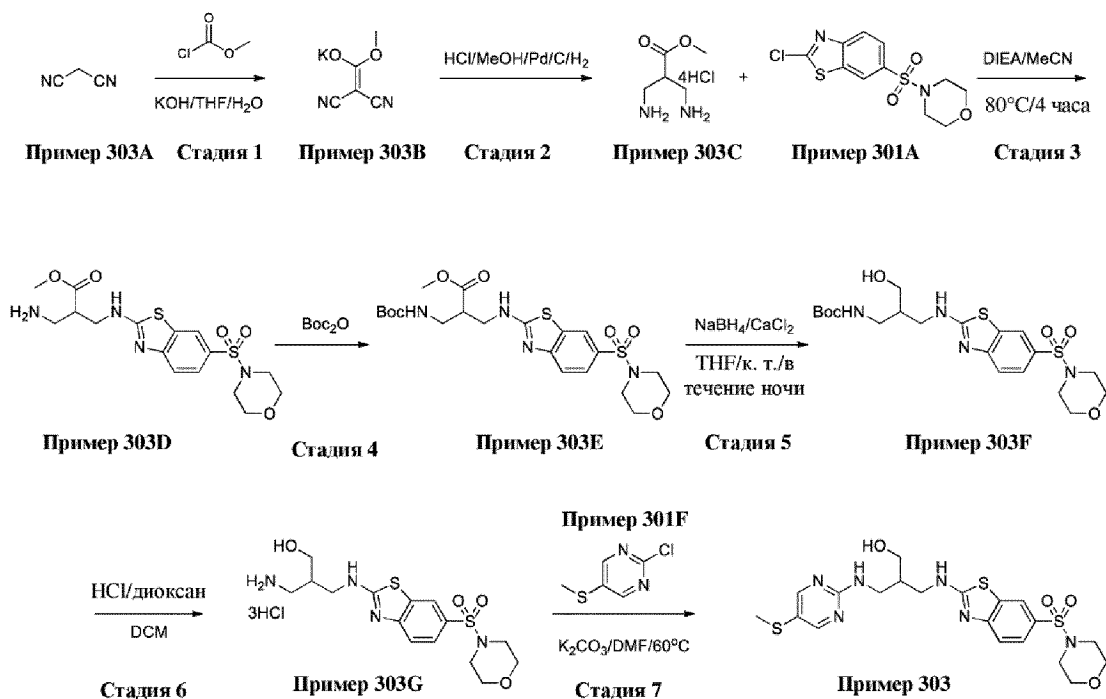
В раствор соединения из **примера 302D** (486 мг, 2 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) при к. т. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали с получением требуемого продукта, соединения из **примера 302E** (532 мг, выход: 100%), в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5. Пример 302

Растворяли соединение из **примера 302E** (193 мг, 0,5 ммоль), TEA (101 мг, 1 ммоль) и соединение из **примера 301F** (81 мг, 0,5 ммоль) в ACN (5 мл), смесь нагревали до 60°C в течение 18 ч. С помощью LCMS обнаруживали образование ТМ. Очищали с помощью препаративной HPLC с получением требуемого продукта, соединения из **примера 302** (15 мг, выход: 6%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 511$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,67-3,52 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Схема 43



Стадия 1. Пример 303В

В раствор соединения из **примера 303А** (33 г, 500 ммоль) и метилхлорформиата (49,5 г, 520 ммоль) в THF (75 мл) добавляли КОН (56,1 г, 1000 ммоль) в H₂O (50 мл) в течение периода времени, составляющего 30 мин. (при этом поддерживали внутреннюю температуру ниже 40°C). После добавления суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOH (50 мл × 3), и высушивали в вакууме с получением требуемого продукта, соединения из **примера 303В** (67 г, выход 82,7%), в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 163.

Стадия 2. Пример 303С

В раствор соединения из **примера 303В** (4 г, 24,52 ммоль) в MeOH (300 мл) и HCl (5 мл, 4,0 М в MeOH) добавляли Pd/C (8 г) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при давлении 15 фунт/кв. дюйм H₂ при комнатной температуре в течение 44 ч. С помощью LCMS наблюдали полное израсходование исходного материала и обнаруживали требуемый продукт. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (30 мл × 3). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, соединения из **примера 303С** (3,7 г, выход: 54,4%), в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 133,2.

Стадия 3. Пример 303D

Нагревали раствор соединения из **примера 303C** (2,18 г, 7,84 ммоль), соединения из **примера 301A** (0,5 г, 1,57 ммоль) и DIEA (13,35 г, 103,5 ммоль) в MeCN (100 мл) до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. С помощью LCMS наблюдали полное израсходование исходного материала и обнаруживали требуемый продукт. Применяли реакционную смесь соединения из **примера 303D** для следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 415,5$.

Стадия 4. Пример 303E

Добавляли Woc_2O (5 г, 22,9 ммоль) в раствор соединения из **примера 303D** при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. С помощью LCMS наблюдали израсходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали водой (150 мл $\times$ 2), соевым раствором (200 мл $\times$ 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, полученное очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 2/1 – 1/9) с получением продукта, соединения из **примера 303E** (680 мг, выход: 76,7% в течение двух стадий), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 515,5$.

Стадия 5. Пример 303F

В раствор соединения из **примера 303E** (840 мг, 1,63 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $CaCl_2$ (363 мг, 3,27 ммоль) и $NaBH_4$ (124 мг, 3,27 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн. NH_4Cl (100 мл), и разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), и разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл $\times$ 2) и объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 3/1 – 1/9) с получением продукта, соединения из **примера 303F** (383 мг, выход: 48,3%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 487,6$.

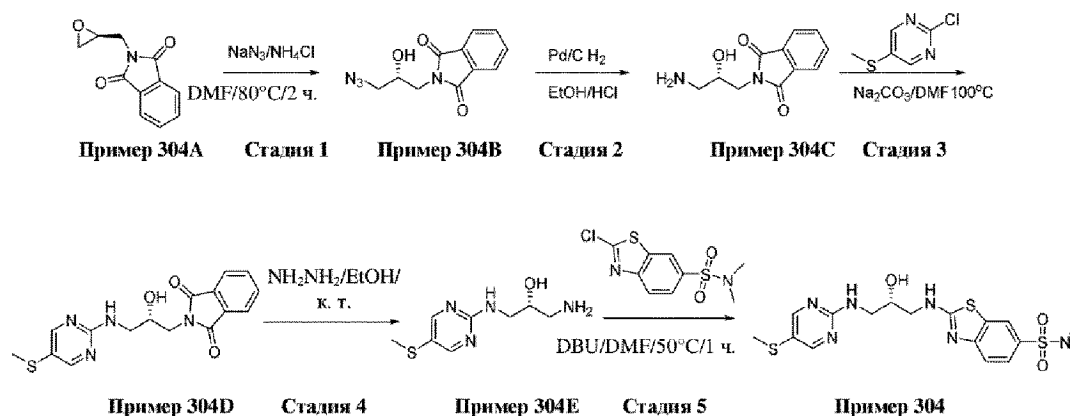
Стадия 6. Пример 303G

В раствор соединения из **примера 303F** (553 мг, 1,14 ммоль), растворенного в DCM (10 мл), добавляли смесь HCl /диоксан (4,0 M, 10 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. С помощью TLC наблюдали израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, соединения из **примера 303G** (563 мг, выход: 100%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 387,5$.

Стадия 7. Пример 303

В раствор соединения из **примера 303G** (563 мг, 1,14 ммоль) и K_2CO_3 (940 мг, 6,82 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли соединение из **примера 301A** (183 мг, 1,14 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до $60^\circ C$ и перемешивали в течение 16 ч. С помощью TLC наблюдали израсходование исходного материала. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и промывали водой (20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 4) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл $\times$ 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 3/1 – 1/9) с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с получением продукта, соединения из **примера 303** (75,2 мг, выход: 12,93%), в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 511$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 5H), 3,59-3,44 (m, 5H), 3,01 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 1H).



Стадия 1. Пример 304В

Суспендировали соединение из **примера 304А** (23,6 г, 0,12 моль), NaN_3 (15,1 г, 0,23 моль) и NH_4Cl (7,5 г, 0,14 моль) в DMF (250 мл) и полученную смесь нагревали до $80^\circ C$ в течение 1 ч. После обнаружения завершения реакции с помощью TLC добавляли EtOAc (1 л) и органический экстракт промывали водой (200 мл $\times$ 5), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 5/1) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 304В** (29 г, выход 100%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 247$.

Стадия 2. Пример 304С

В раствор соединения из **примера 304B** (29 г, 0,12 моль) в EtOH (400 мл) добавляли HCl (22 мл) и Pd/C (1 г) и неоднородную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. в атмосфере H₂. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал практически полностью израсходовался. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта, соединения из **примера 304C** (21 г, выход: 100%), в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 221.

Стадия 3. Пример 304D

В раствор соединения из **примера 304C** (6,6 г, 3 моль) в DMF (50 мл) добавляли 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин (2,4 г, 15 ммоль) и TEA (7,6 г, 75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. С помощью TLC обнаруживали израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 1/1 – 1/4) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 304D** (450 мг, выход: 8%), в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 345.

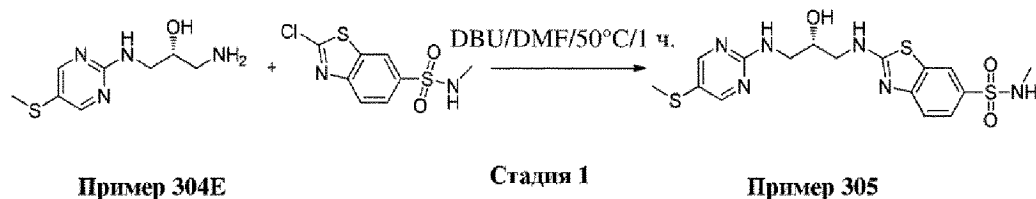
Стадия 4. Пример 304E

В раствор соединения из **примера 304D** (450 мг, 1,3 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли гидрат гидразина (131 мг, 2,6 ммоль) при к. т. Через 3 ч. с помощью TLC обнаруживали израсходование исходного материала, после чего реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе DCM/MeOH = 10/1) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 304E** (120 мг, выход: 43%), в виде белого твердого вещества.

Стадия 5. Пример 304

В раствор соединения из **примера 304E** (43 мг, 0,20 ммоль) и 2-хлор-N,N-диметилбензо[d]тиазол-6-сульфонамида (37 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DBU (40 мг, 0,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался, и реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC с получением требуемого продукта, соединения из **примера 304** (30 мг, выход: 51%), в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 454,9. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 2H), 7,99 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 9,3, 4,8 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 13,7, 4,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,58 (dd, J = 13,6, 6,3 Гц, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

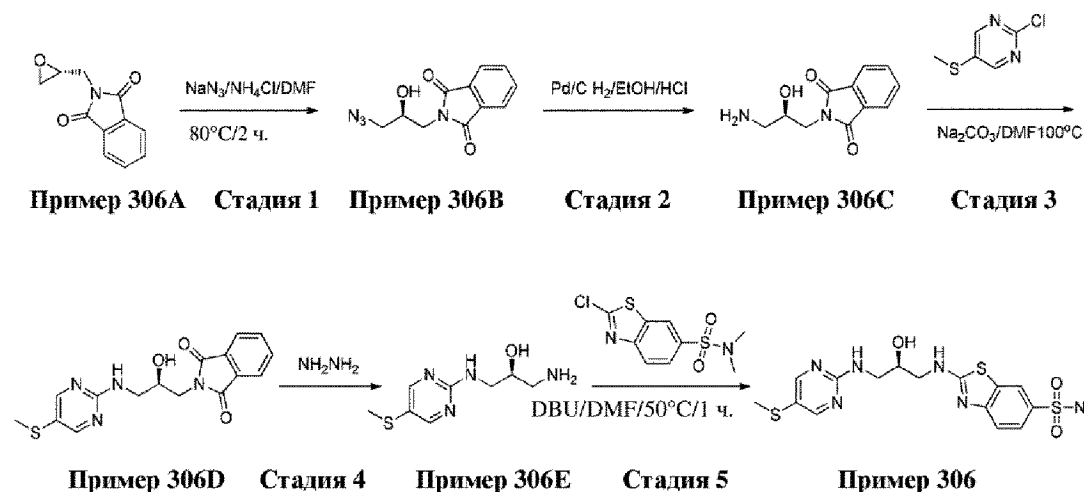
Схема 45



Стадия 1. Пример 305

В раствор соединения из **примера 304E** (30 мг, 0,14 ммоль) и 2-хлор-N-метилбензо[d]тиазол-6-сульфонамида (24,5 мг, 0,09 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DBU (47 мг, 0,18 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. С помощью LCMS определяли, что исходный материал израсходовался. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC с получением требуемого продукта, соединения из **примера 305** (23,8 мг, выход: 60%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 440,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,35 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,0$, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,06 (m, 0,46H), 3,57 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

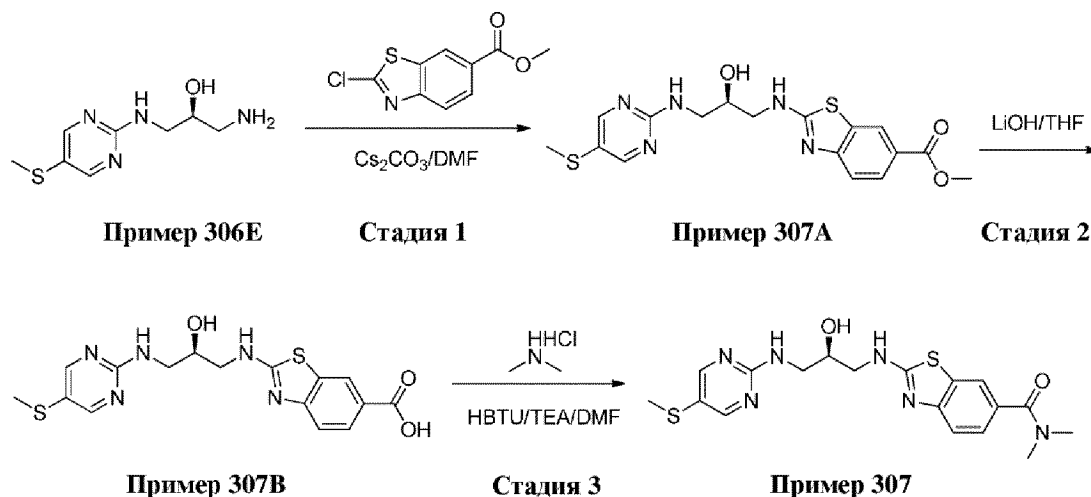
Схема 46



Получали соединение из **примера 306** (30 мг, выход: 50%) аналогичным образом в виде белого твердого вещества, начиная с соединения из **примера 306A**: LCMS $[M+H]^+ = 454,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5$, 1,7 Гц,

1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,04 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,11 (dd, $J = 9,3, 5,1$ Гц, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

Схема 47



Стадия 1. Пример 307А

В раствор соединения из **примера 306Е** (100 мг, 0,47 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли DBU (89 мг, 0,58 ммоль) и метил-2-хлорбензо[d]тиазол-6-карбоксилат (89 мг, 0,39 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. После определения с помощью TLC, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе петролейный эфир/EtOAc = 1/1 – 1/4) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 307А** (50 мг, выход: 26%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406$.

Стадия 2. Пример 307В

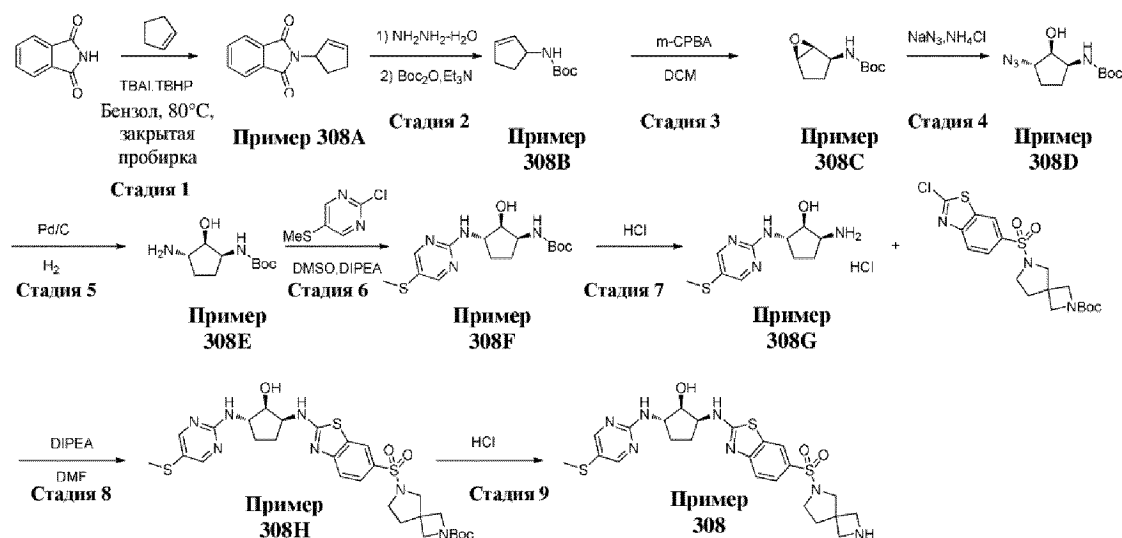
В раствор соединения из **примера 307А** (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (1 мл) добавляли LiOH (0,4 мл, 1 М в воде) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. После определения с помощью TLC, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюировали в системе DCM/MeOH = 10/1) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 307В** (5 мг, выход: 11%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392$.

Стадия 3. Пример 307

В раствор соединения из **примера 307В** (10 мг, 0,025 ммоль) загружали гидрохлорид диметиламина (2,5 мг, 0,031 ммоль), TEA (8 мг, 0,075 ммоль) и HBTU (14 мг, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После

обнаружения с помощью TLC, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC (элюировали с помощью EtOAc) с получением требуемого продукта, соединения из **примера 307** (2 мг, выход: 19%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 419$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,53 (dd, $J = 13,8, 6,3$ Гц, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,37 (s, 3H).

Схема 48



Стадия 2. Пример 308A

В сосуд Шленка, оснащенный магнитной мешалкой, загружали TBAI (5 г, 13,6 ммоль), циклопентен (9,25 г, 136 ммоль) и О-фталимид (10 г, 68 ммоль) в 250 мл бензола. Добавляли 65% раствор ТВНР (18,8 г, 136 ммоль), после чего флакон закрывали и реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали соевым раствором. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе PE/этилацетат = 5/1) с получением требуемого соединения из **примера 308A** (6,5 г) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 214$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,08-2,17 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 5,33-5,46 (m, 1H), 5,61-5,70 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,80-7,87 (m, 2H).

Стадия 2. Пример 308B

В раствор соединения из **примера 308А** (5 г, 23,5 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 50% раствор гидрата гидразина в H₂O (3,52 г, 35,2 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (10,2 г, 47 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе PE/этилацетат = 5/1) с получением требуемого соединения из **примера 308В** (550 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 184.

Стадия 3. Пример 308С

В раствор соединения из **примера 308В** (700 мг, 3,825 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли порциями m-CPBA (790 мг, 4,59 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до 0°C и m-хлорбензойную кислоту отфильтровывали и промывали с помощью дополнительного количества холодного DCM. Объединенный фильтрат и промывочную жидкость перемешивали с 20% NaHSO₃ в течение 30 мин. Слои на основе DCM разделяли и экстрагировали с помощью 3 н. NaOH (3 x 30 мл), насыщенного раствора NaCl (30 мл) и затем высушивали над Na₂SO₄. В результате выпаривания получали белое твердое вещество, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе PE/этилацетат = 5/1) с получением требуемого соединения из **примера 308С** (455 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 144. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,07-1,17 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,05-2,16 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 4,07-4,26 (m, 1H), 4,63-4,77 (m, 1H).

Стадия 4. Пример 308D

Перемешивали смесь соединения из **примера 308С** (445 мг, 2,28 ммоль), NaN₃ (297 мг, 4,57 ммоль), NH₄Cl (61 мг, 1,14 ммоль), 2-метоксиэтанола (5 мл) и H₂O (1 мл) на бане, в которой поддерживали температуру 80°C, в течение 16 ч. Полученный раствор выпаривали до сухого состояния и осадок растворяли в H₂O (5 мл). Данный раствор насыщали с помощью NaCl и затем экстрагировали с помощью DCM (4 x 5 мл). Раствор на основе DCM выпаривали, осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе MeOH/DCM = 3% – 5%) с получением требуемого соединения из **примера 308D** (420 мг) в виде бесцветного масла. LCMS [M+H]⁺ = 188.

Стадия 5. Пример 308E

Перемешивали суспензию соединения из **примера 308D** (420 мг, 1,74 ммоль), Pd/C (кат.) в EtOH (5 мл) при к. т. в течение 16 ч. в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Осадок высушивали и непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки соединения из **примера 308E** (320 мг). LCMS [M+H]⁺ = 217.

Стадия 6. Пример 308F

Перемешивали смесь соединения из **примера 308E** (150 мг, 0,694 ммоль), 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (111 мг, 0,694 ммоль), DIPEA (180 мг, 1,4 ммоль) в DMSO (5 мл) при 130°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе PE/EA=2/1) с получением требуемого соединения из **примера 308F** (100 мг) в виде бесцветного масла. LCMS [M+H]⁺ = 341.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,83-4,05 (m, 3H), 5,33 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 8,35 (s, 2H).

Стадия 7. Пример 308G

В раствор соединения из **примера 308F** (100 мг, 0,294 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, высушивали и непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки соединения из **примера 308G** (70,6 мг). LCMS [M+H]⁺ = 241.

Стадия 8. Пример 308H

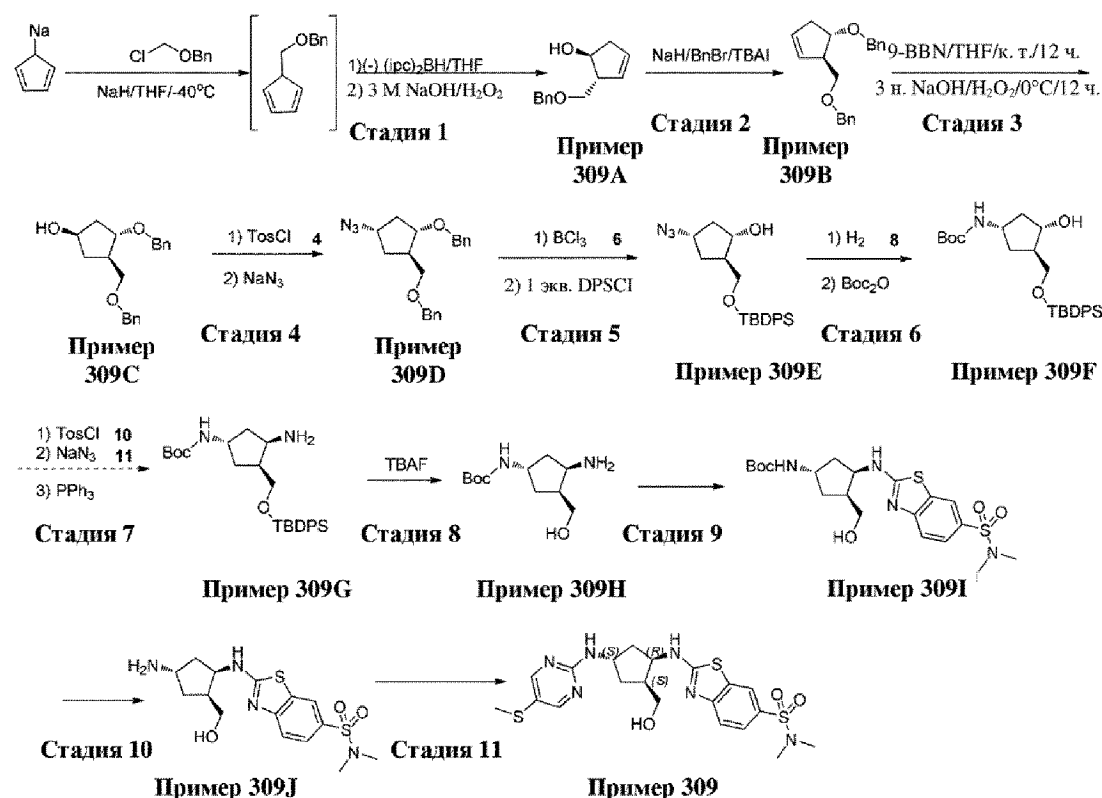
Перемешивали смесь соединения из **примера 308G** (70,6 мг, 0,256 ммоль), трет-бутил-6-((2-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)сульфонил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (130 мг, 0,294 ммоль), DIPEA (99 мг, 0,768 ммоль) в DMF (4 мл) при 40°C в течение 2 дней. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе MeOH/DCM = 5%) с получением требуемого соединения из **примера 308H** (70 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 648.

Стадия 9. Пример 308

В раствор соединения из **примера 308Н** (70 мг, 0,108 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения из **примера 308** (20 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 548$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,47-1,56 (m, 1 H), 1,63-1,73 (m, 1 H), 1,97 (t, $J=6,98$ Гц, 2 H), 2,06-2,23 (m, 2 H), 2,31-2,41 (m, 3 H), 3,19 (t, $J=6,98$ Гц, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 3,68 (t, $J=6,04$ Гц, 4 H), 3,95-4,02 (m, 1 H), 4,15 (br. s., 1 H), 4,38 (br. s., 1 H), 7,48 (d, $J=8,33$ Гц, 1 H), 7,59 (dd, $J=8,33$, 1,88 Гц, 2 H), 8,16 (d, $J=1,88$ Гц, 1 H), 8,37 (s, 2 H), 8,49 (d, $J=7,79$ Гц, 2 H), 8,66 (br. s., 1 H).

Схема 49



Стадия 1. Пример 309А

Добавляли по каплям циклопентадиенилид натрия (2 М раствор в THF, 50 мл, 100 ммоль, 1 экв.) в раствор бензилхлорметилового эфира (90%, 23 г, 130 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (200 мл) при -40°C . После 20 мин. энергичного перемешивания при -40°C реакционную смесь выливали в смесь пентан/ледяная вода 2:1 (900 мл). После встряхивания и обеспечения разделения фаз органический слой дважды промывали с помощью 150 мл холодной воды и высушивали над Na₂SO₄ при перемешивании, при этом поддерживали

температуру ниже 0°C для исключения изомеризации двойных связей. После удаления высушивающего средства путем фильтрации пентан удаляли *in vacuo* при температуре 0°C с получением (бензилоксиметил)циклопент-2,4-ена **1** в виде бледно-оранжевого масла. Полученный неочищенный материал выдерживали при 0°C в атмосфере аргона и разбавляли с помощью THF (160 мл), охлаждали до -78°C и добавляли по каплям с помощью канюли в суспензию (-)-Ipc2BH (1 М раствор в THF, 100 мл, 100 ммоль, 1 экв.) в THF (400 мл) при -78°C. Обеспечивали медленное нагревание смеси до -10°C и ее перемешивали в течение 3 дней при указанной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (40 мл) с последующим добавлением 3 М водного раствора NaOH (40 мл) и 30% H₂O₂ (40 мл). После 24 ч. энергичного перемешивания при комнатной температуре THF удаляли при пониженном давлении и оставшуюся водную суспензию разделяли между EtOAc (400 мл) и солевым раствором (200 мл). После экстрагирования органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное оранжевое масло очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 9:1 – 8:2 гептан:EtOAc) с получением соединения из **примера 309А** (4,8 г, 23,53 ммоль, 23%) в виде бледно-желтого масла. *R*_f = 0,29 (элюент: 7:3 гептан:EtOAc); 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,23-2,32 (m, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,28 (t, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,53 (dd, *J* = 5,4, 9,1 Гц, 1H), 4,29 (td, *J* = 4,1, 7,0 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,53-5,58 (m, 1H), 5,70-5,74 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H).

Стадия 2. Пример 309В

В раствор соединения из **примера 309А** (4,8 г, 23,53 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (100 мл) добавляли NaNH (50% в минеральном масле, 1,13 г, 28,2 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C и смесь перемешивали в течение 20 мин. при температуре. Затем добавляли бензилбромид (BnBr, 3,6 мл, 30,5 ммоль, 1,3 экв.) и йодид тетрабутиламмония (TBAI, 100 мг, 0,3 ммоль, 0,01 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 ч. осторожно добавляли измельченный лед и смесь перемешивали в течение 30 мин. После экстрагирования с помощью EtOAc (150 мл) органический слой промывали с помощью H₂O (150 мл), солевым раствором (150 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (элюент: 98:2 – 95:5 гептан:EtOAc) получали соединение из **примера 309В** (6,3 г, 21,4 ммоль, 80%) в виде бесцветного сиропа. *R*_f = 0,41 (элюент: 9:1 гептан:EtOAc). LCMS [M+H]⁺ = 295. 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2,42 (d, *J* = 17,4 Гц, 1H), 2,65-2,70 (m, 1H), 3,07 (brs, 1H), 3,33 и 3,44 (ABX, *J*AB = 9,2 Гц, *J*AX = 5,7 Гц, *J*BX = 7,3 Гц, 2H), 4,08 (ddd, *J* =

3,0, 3,3, 7,0 Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 3,4$ Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,64-5,66 (m, 1H), 5,74-5,75 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 10H).

Стадия 3. Пример 309C

Добавляли по каплям 0,5 М раствор 9-BBN в THF (88 мл, 44 ммоль) в раствор соединения из **примера 309B** (6,50 г, 22,0 ммоль) в безводном THF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и последовательно обрабатывали с помощью EtOH (7 мл), 3 н. раствора NaOH (20 мл) и H₂O₂ (33%, 20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Полученный осадок фильтровали и промывали с помощью EtOAc (200 мл). В данную суспензию добавляли воду (150 мл) и после разделения фаз водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали до сухого состояния. В результате очистки неочищенного продукта на силикагеле (элюент: 1:1 гептан:EtOAc) получали соединение из **примера 309C** (6,0 г, 19,3 ммоль, 87%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 313$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,25 (m, 10H, CH-аром.), 4,52 (s, 2 H, CH₂-бензил), 4,49 (d, 1H, $J = 11,8$ Гц, CHH-бензил), 4,44 (d, 1H, $J = 11,8$ Гц, CHH-бензил), 4,33-4,28 (m, 1H, H-1), 4,07 (ddd, 1H, $J = 6,6$ Гц, 6,6 Гц, 4,1 Гц, H-3), 3,53 (dd, 1H, $J = 9,0$ Гц, 4,2 Гц, OCHH), 3,49 (d, 1H, $J = 9,0$ Гц, 4,3 Гц, OCHH), 2,35-2,25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2,05 (dddd, 1H, $J = 13,5$ Гц, 6,7 Гц, 3,5 Гц, 1,7 Гц, H-2a), 1,89-1,82 (m, 1H, H-2b), 1,52-1,46 (m, 1H, H-5b).

Стадия 4. Пример 309D

Растворяли соединение из **примера 309C** (6,0 г, 19,3 ммоль) в сухом пиридине (30 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли порциями TosCl (5,5 г, 28,9 ммоль) в течение периода, составляющего 30 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Суспензию разбавляли этилацетатом (300 мл) и H₂O (200 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. раствором NH₄Cl (3 × 200 мл), соевым раствором (100 мл) и высушивали над MgSO₄. Растворитель выпаривали и осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 5:1) с получением (1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-((бензилокси)метил)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (1,4 г, 3,0 ммоль, 15%) в виде бесцветного масла. $R_f = 0,26$ (20% этилацетата в гексане). LCMS $[M+H]^+ = 467$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 12H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,48-3,40 (td, 2H, $J = 6,3$ Гц), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 1H).

Растворяли соединение (1R,3S,4R)-3-(бензилокси)-4-((бензилокси)метил)циклопентил-4-метилбензолсульфонат (1,4 г, 3,0 ммоль) в сухом DMF (20 мл) и добавляли NaN₃ (2,1 г, 15,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. После добавления этилацетата (300 мл) органический слой промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (2 × 100 мл) и соевым раствором (100 мл) и высушивали над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 10:1) с получением соединения из **примера 309D** (1,0 г, 2,95 ммоль, 95%) в виде бесцветного масла. R_f = 0,54 (20% этилацетата в гексане). LCMS [M+H]⁺ = 338. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,25 (m, 10H), 4,52 (dd, J = 26,0, 18,6 Гц, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,86 (td, J = 7,0, 5,1 Гц, 1H), 3,44 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,24 (td, J = 13,8, 6,8 Гц, 1H), 1,99 (dddd, J = 13,4, 8,7, 4,7, 1,3 Гц, 1H), 1,84 (dddd, J = 28,2, 20,8, 9,5, 4,2 Гц, 2H).

Стадия 5. Пример 309E

Растворяли соединение из **примера 309D** (1,0 г, 2,95 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (20 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли 1 M BCl₃ (40 мл) в CH₂Cl₂ с помощью капельной воронки в течение периода, составляющего 45 мин., и смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч., затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили с помощью сухого MeOH (20 мл) при -78°C и обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры в течение ночи. Растворители выпаривали и осадок очищали на силикагеле (гексан/этилацетат 1:1) с получением (1S,2R,4S)-4-азидо-2-(гидроксиметил)циклопентанола (420 мг, 2,67 ммоль, 90%), полученного в виде желтого масла. LCMS [M+H]⁺ = 158. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,07 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 10,4, 5,2, 3,0 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 10,4, 8,0 Гц, 1H), 2,36-2,20 (m, 4H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,77 (dddd, J = 14,0, 6,0, 4,5, 1,6 Гц, 1H), 1,58 (ddd, J = 13,9, 9,8, 6,8 Гц, 1H).

Растворяли соединение (1S,2R,4S)-4-азидо-2-(гидроксиметил)циклопентанол (0,42 г, 2,67 ммоль) в сухом DMF (10 мл) и добавляли имидазол (198 мг, 2,94 ммоль) при комнатной температуре. После добавления порциями TBDPSCl (808 мг, 2,94 ммоль) при 0°C смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (200 мл), один раз промывали насыщ. раствором NH₄Cl (70 мл) и соевым раствором (50 мл) и высушивали над MgSO₄. Растворитель удаляли in vacuo и неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (гексан/этилацетат 10:1) с получением соединения из **примера 309E** (630 мг, 1,6 ммоль, 60%), полученного в виде

желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 360$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69-7,66 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 4,15 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Гц, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,81 (dd, $J = 4,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,59 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Гц, 1H), 2,35-2,28 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,08 (s, 9H).

Стадия 6. Пример 309F

Добавляли 10% Pd/C (63 мг) в суспензию соединения из **примера 309E** (630 г, 1,6 ммоль) в сухом EtOH (100 мл). Реакционную смесь дважды вакуумировали с заменой на атмосферу инертного газа и затем присоединяли к двум баллонам, которые были заполнены H_2 . Суспензию энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Палладиевый катализатор удаляли с применением PTFE-фильтра (Whatman Puradisc) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали амин (588 г, 100%) в виде бесцветной жидкости и применяли без дополнительной очистки. LCMS $[M+H]^+ = 370$. В раствор амина (588 мг, 1,6 ммоль) в DCM (50 мл) при $0^\circ C$ добавляли Woc_2O (700 мг, 3,2 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивали при $0^\circ C$, затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (гексан/этилацетат 5:1) с получением соединения из **примера 309F** (650 мг, 1,38 ммоль, 87%), полученного в виде бесцветного масла. LCMS $[M+H]^+ = 470$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68-7,65 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 6H), 4,97 (br s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,74 (dd, $J = 4,2, 4,2$ Гц, 1H), 3,51 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,29-2,22 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,07 (s, 9H).

Стадия 7. Пример 309G

К соединению из **примера 309F** (630 мг, 1,34 ммоль), DIEA (300 мг, 2,28 ммоль) и DMAP (278 мг, 2,28 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли $TosCl$ (384 мг, 2,0 ммоль) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при к. т. в течение 14 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (гексан/этилацетат 10:1) с получением (1S,2R,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопентил-4-метилбензолсульфоната (590 мг, 0,94 ммоль, 70%), полученного в виде бесцветного масла. LCMS $[M+H]^+ = 625$. Растворяли (1S,2R,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопентил-4-метилбензолсульфонат (590 г, 0,94 ммоль) в сухом DMF (10 мл) и добавляли NaN_3 (92 мг, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали при $60^\circ C$ в течение 14 ч. После добавления этилацетата (100 мл) органический слой промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (2×50 мл) и солевым

раствором (50 мл) и высушивали над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 5:1) с получением трет-бутил-((1S,3R,4S)-3-азидо-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопентил)карбамата (460 мг, 0,93 ммоль, 99%) в виде бесцветного масла. $R_f = 0,54$ (20% этилацетата в гексане). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,72-7,67 (m, 4H), 7,46-7,40 (m, 6H), 4,45 (br s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,80-1,47 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,08 (s, 9H).

Добавляли 10% Pd/C (46 мг) в суспензию трет-бутил-((1S,3R,4S)-3-азидо-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклопентил)карбамата (460 г, 0,93 ммоль) в сухом EtOH (50 мл). Реакционную смесь дважды вакуумировали с заменой на атмосферу инертного газа и затем присоединяли к двум баллонам, которые были заполнены H_2 . Суспензию энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Палладиевый катализатор удаляли с применением PTFE-фильтра (Whatman Puradisc) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Получали амин, соединение из **примера 309G**, (460 мг, 0,93 ммоль, колич.) в виде бесцветной жидкости и применяли без дополнительной очистки. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

Стадия 8. Пример 309H

В раствор соединения из **примера 309G** (70 мг, 0,17 ммоль), в THF (5 мл) добавляли 1 M TBAF (1,7 мл, 0,17 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 , затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, соединения **13**, неочищенный продукт использовали на следующей стадии. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231$.

Стадия 9. Пример 309I

Перемешивали смесь соединения из **примера 309H** (неочищенное, 0,17 ммоль), 2-хлор-N,N-диметилбензо[d]тиазол-6-сульфонамида (46 мг, 0,17 ммоль) и DIEA (65 мг, 0,51 ммоль) в DMSO при 60°C в течение ночи. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 309I** (38 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$.

Стадия 10. Пример 309J

Добавляли 4 M раствор HCl/диоксан (5 л) к соединению из **примера 309I** (38 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь

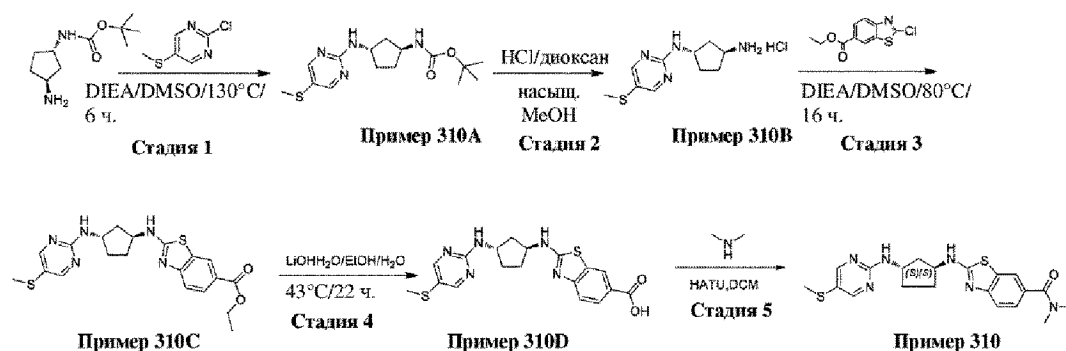
концентрировали с получением соединения из **примера 309J** (30 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 372$.

Стадия 16. Пример 309

Перемешивали смесь соединения из **примера 309J** (30 мг, 0,08 ммоль), 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (15 мг, 0,09 ммоль) и DIEA (34 мг, 0,25 ммоль) в DMSO (2,5 мл) при 120°C в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 309** (5 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 496$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J = 2,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,62 (br s, 5H), 4,54 (br m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H).

Схема 50



Стадия 1. Пример 310A

В смесь трет-бутил-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)карбамата (1,5 г, 7,5 ммоль), 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (1,3 г, 8,3 ммоль) в диметилсульфоксиде (28 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,7 мл, 22,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 6,5 ч. в атмосфере N₂. Затем в смесь добавляли воду (90 мл) и этилацетат (160 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от PE:EA = 20:1 до PE:EA = 6:1) с получением соединения из **примера 310A** (1,8 г, выход 76%) в виде желтого масла. LCMS $[M+H]^+ = 325$.

Стадия 2. Пример 310B

В смесь соединения из **примера 310A** (1,8 г, 5,7 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl/диоксан (8,0 мл, 4 моль/л) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. в атмосфере N₂. Затем смесь выпаривали с получением соединения из **примера 310B** (1,5 г, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 225.

Стадия 3. Пример 310C

В смесь соединения из **примера 310B** (1,5 г, 5,7 ммоль), этил-2-хлорбензо[d]тиазол-6-карбоксилата (1,4 г, 5,7 ммоль) в DMSO (28 мл) добавляли DIEA (2,9 мл, 17,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. в атмосфере N₂. Затем в смесь добавляли воду (80 мл) и этилацетат (150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (90 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 30:1 – 5:1) с получением соединения из **примера 310C** (1,9 г, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 430.

Стадия 4. Пример 310D

В смесь соединения из **примера 310C** (1,9 г, 4,4 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (372 мг, 8,9 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали. К осадку добавляли воду (60 мл) и HCl (3 моль/л) до установления pH=5. Осадок фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением соединения из **примера 310D** (1,5 г, выход 84%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 402. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,49-8,47 (d, *J*= 6,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,26-8,25 (d, *J*= 1,6 Гц, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,55-7,53 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 7,40-7,38 (d, *J*= 8,4 Гц, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,12-2,10 (m, 2H), 1,98-1,94 (t, *J*= 13,6 Гц, 1H).

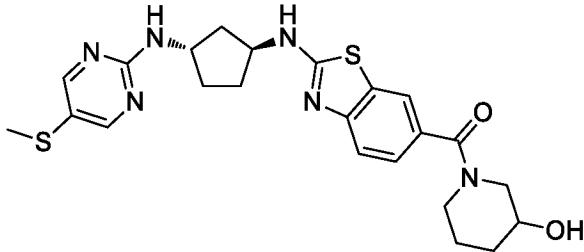
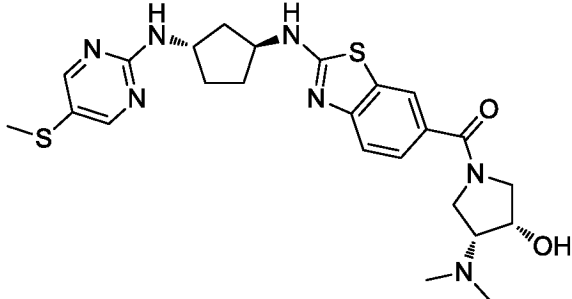
Стадия E. Пример 310

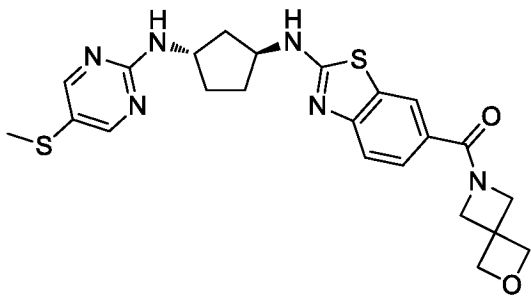
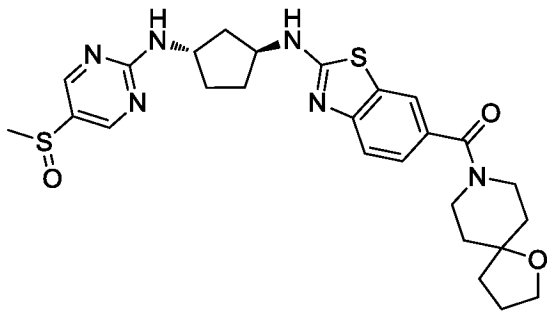
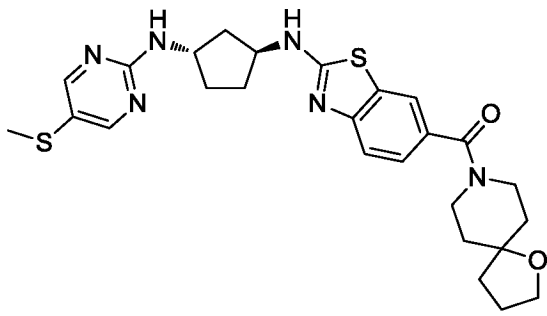
Перемешивали смесь соединения из **примера 310D** (30 мг, 0,075 ммоль), диметиламина (6,75 мг, 0,15 ммоль), NATU (28,5 мг, 0,075 ммоль) в DCM при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения из **примера 310** (20 мг) в виде желтого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 429. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,54-1,64 (m, 2H), 1,98 (t, *J*= 6,75 Гц, 2H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 4,35 (br s, 2H), 7,30 (dd, *J*= 8,35,

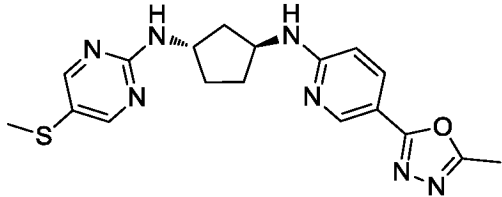
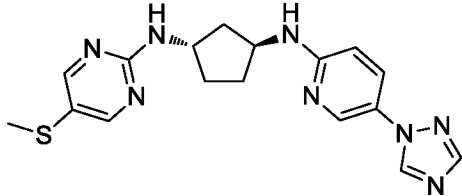
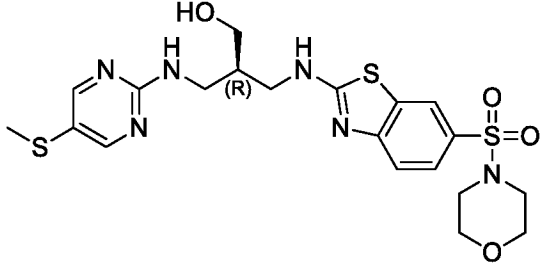
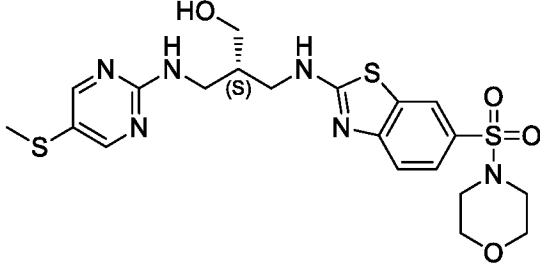
1,49 Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 8,24$ Гц, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,58 (br s, 1H).

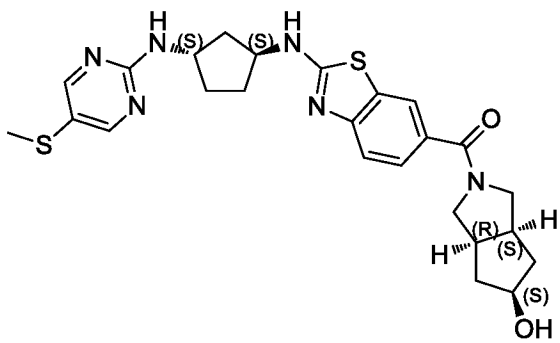
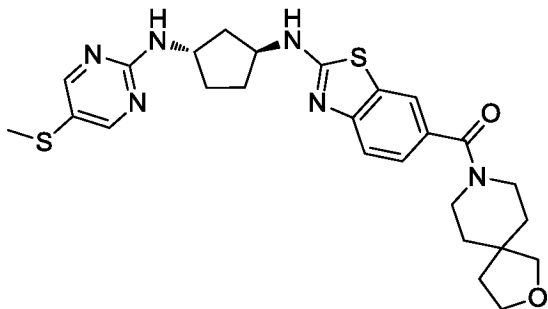
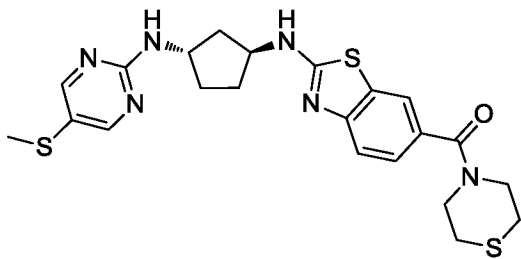
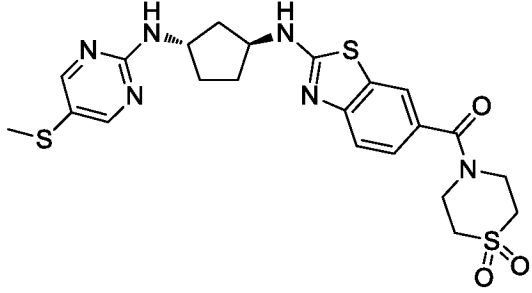
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

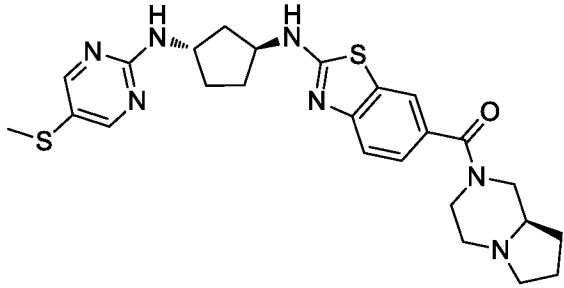
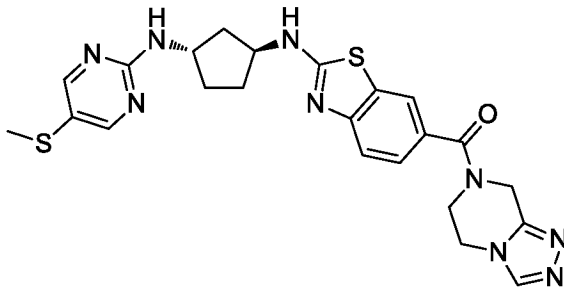
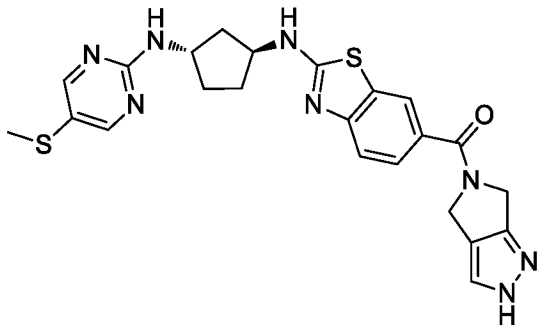
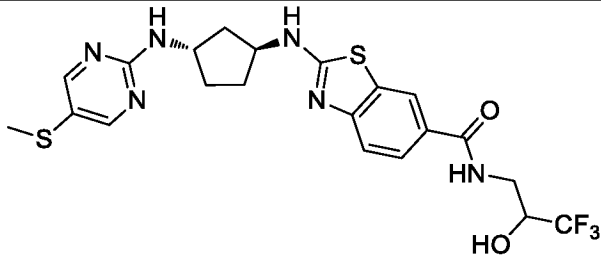
Таблица 31

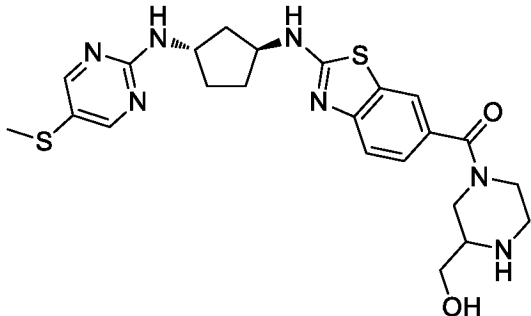
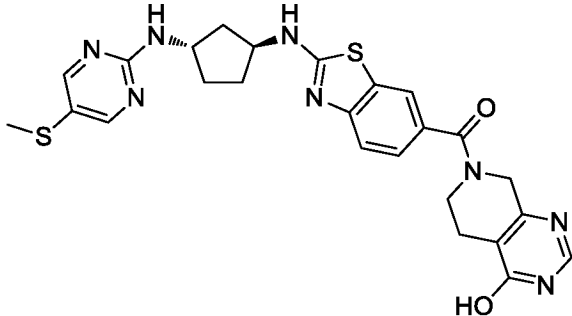
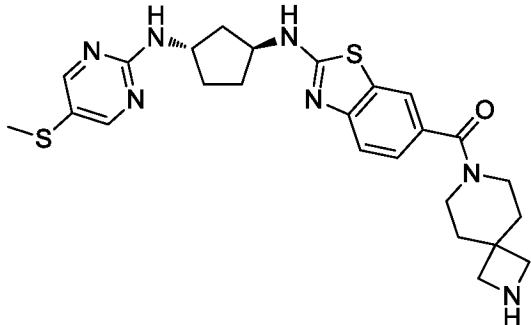
Структура	Пр. №	^1H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	311	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,29 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,96-4,79 (m, 1H), 4,34 (td, $J = 6,9, 13,7$ Гц, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,95 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H).	485
	312	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,32 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 2 H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,35 (td, $J = 6,5, 13,5$ Гц, 2H), 4,20-4,05 (m, 1H), 3,79-3,34 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 4H), 2,15-2,06 (m, 4H), 1,95 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).	514

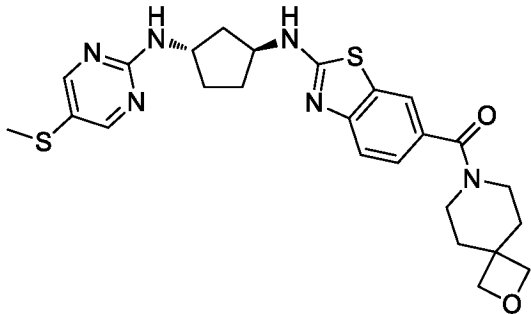
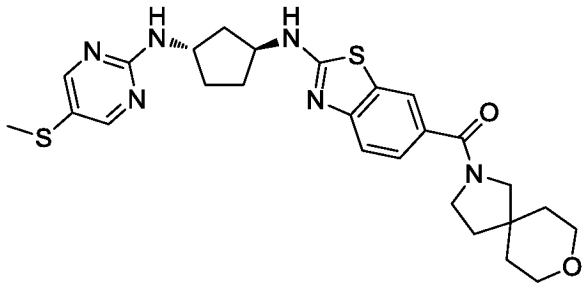
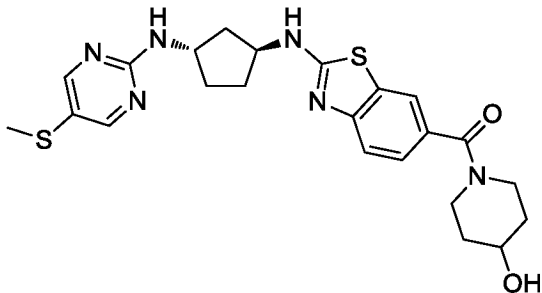
	313	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,39 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,97 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,68 (s, 4H), 4,51 (br s, 2H), 4,34 (td, J = 6,9, 13,7 Гц, 2H), 4,19 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,95 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H).	483
	314	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,58 (s, 2H), 8,31 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 1,7, 8,2 Гц, 1H), 4,49-4,30 (m, 2H), 3,74 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,40-3,29 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,98 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,87 (quin, J = 7,1 Гц, 2H), 1,69 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,64-1,49 (m, 6H).	541
	315	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,29 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 1,7, 8,2 Гц, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 3,73 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,40-3,26 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,95 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,87 (quin, J = 7,1 Гц, 2H), 1,68 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,62-1,47 (m, 6H).	525

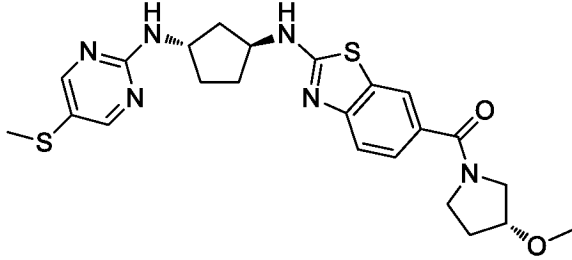
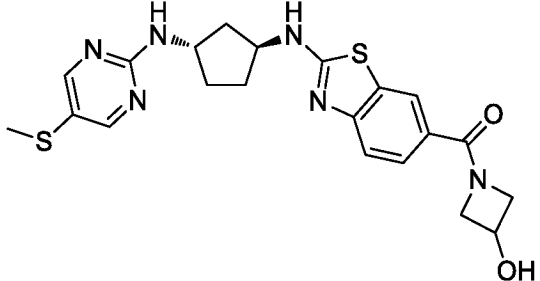
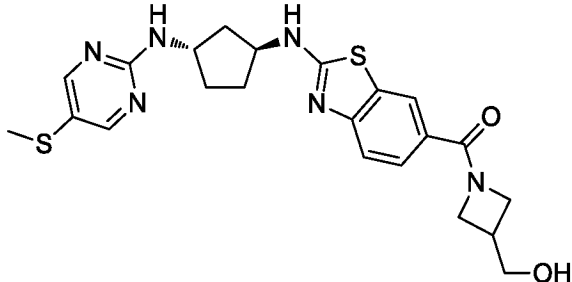
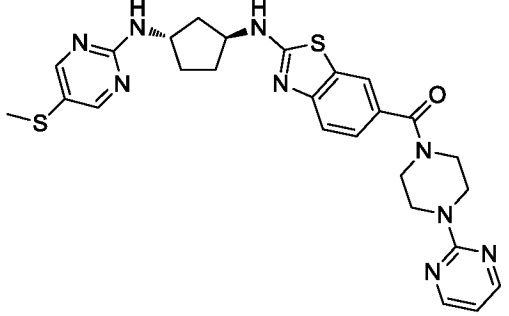
	316	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H).	384
	317	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 1,7, 5,5 Гц, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H).	369
	318	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 4,7, 13,8 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,66-3,50 (m, 5H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H).	511
	319	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 4,7, 13,8 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,66-3,50 (m, 5H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H).	511

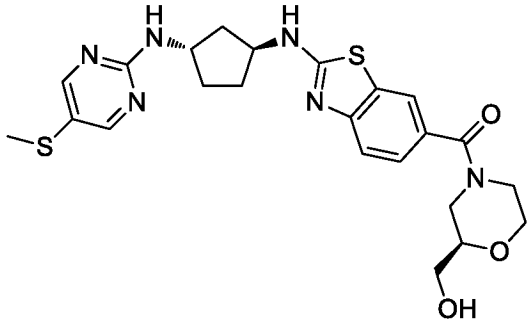
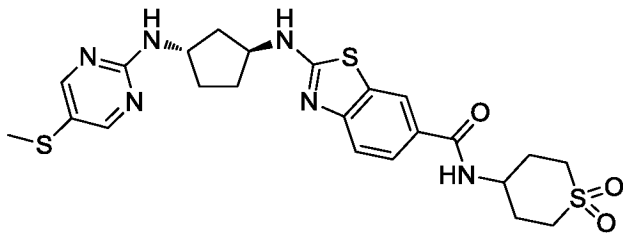
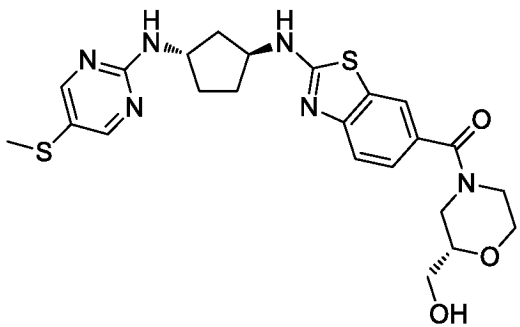
	320	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,30 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,35 (td, J = 6,8, 13,7 Гц, 2H), 4,06 (quin, J = 6,3 Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,57-3,38 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,05 (m, 2H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H).	525
	321	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,29 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,40-4,27 (m, 2H), 3,74 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,63-3,37 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,95 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,74 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 1,62-1,43 (m, 6H).	487
	322	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (s, 2H), 8,31 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,34 (td, J = 6,9, 13,7 Гц, 2H), 3,72 (br. s., 4H), 2,63 (br. s., 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,05 (m, 2H), 1,95 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H).	519
	323	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,88 (br s, 4H), 3,24 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,95 (t,	511

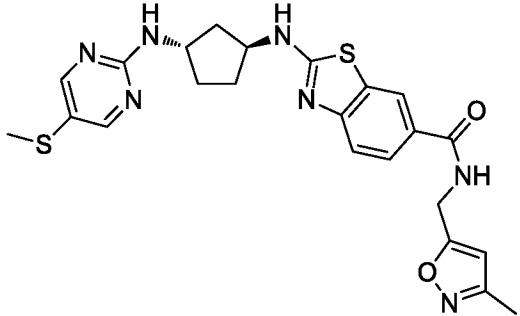
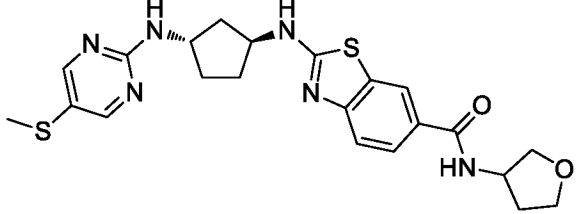
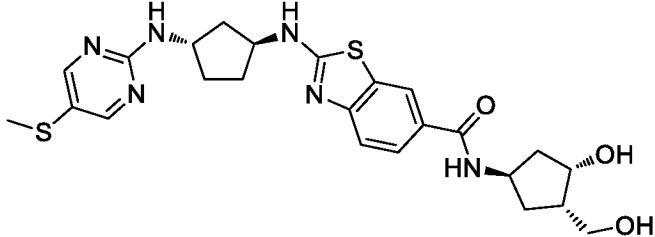
		$J = 6,6$ Гц, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H).	
	324	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,30 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,6, 8,3$ Гц, 1H), 4,59-4,18 (m, 2H), 4,34 (td, $J = 6,9, 13,7$ Гц, 2H), 3,92-3,48 (m, 2H), 3,11-2,86 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,00 (m, 4H), 1,95 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 4H).	510
	325	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,87 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,7, 8,2$ Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,41-4,30 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,89 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H).	508
	326	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,71 (br s, 1H), 8,38-8,30 (m, 3H), 7,97 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,57 (brs, 2H), 4,40-4,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H).	493
	327	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,7, 8,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J =$	513

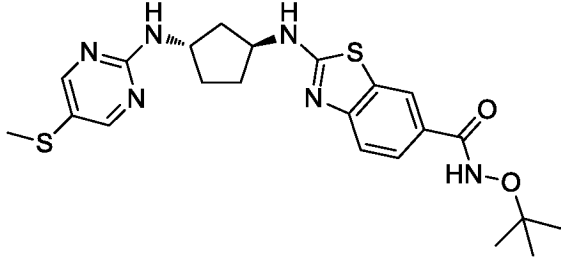
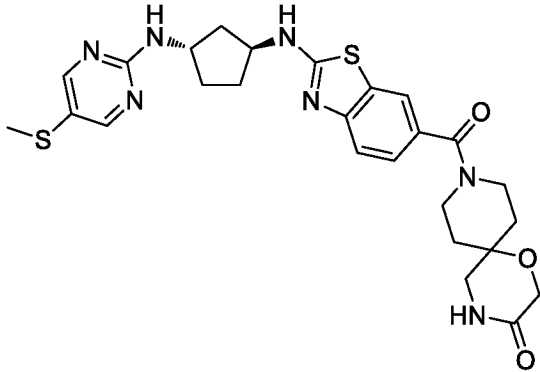
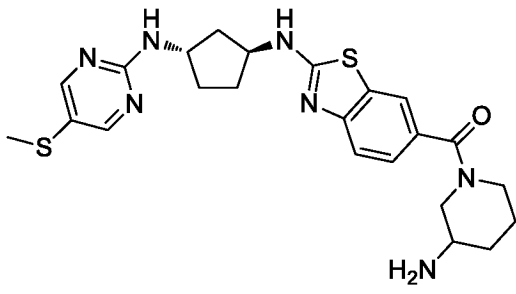
		8,3 Гц, 1H), 6,48 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,61 (td, $J=5,0$, 13,3 Гц, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 1,95 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H).	
	328	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,30 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,54 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=1,6$, 8,3 Гц, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 3,82-3,56 (m, 1H), 3,41-3,12 (m, 4H), 2,86 (br s, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,95 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H).	500
	329	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,45 (br s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,34 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,82 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=1,7$, 8,3 Гц, 1H), 4,43 (br s, 2H), 4,39-4,31 (m, 2H), 3,65 (br s, 2H), 3,30 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H).	535
	330	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,30 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=1,7$, 8,2 Гц, 1H), 4,34 (td, $J=6,8$, 13,8 Гц, 2H), 3,37 (br s, 4H), 3,23 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,95	510

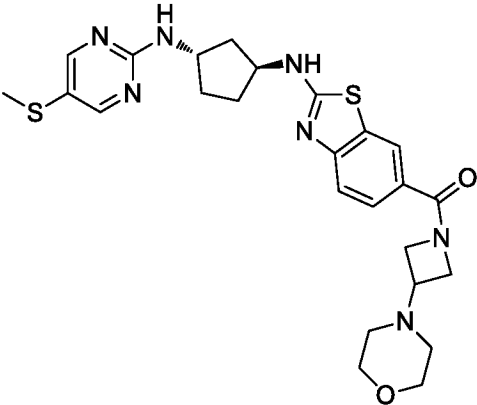
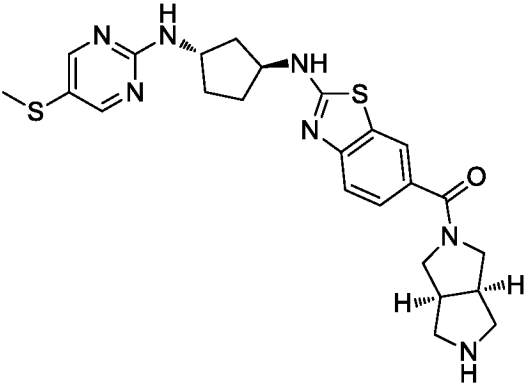
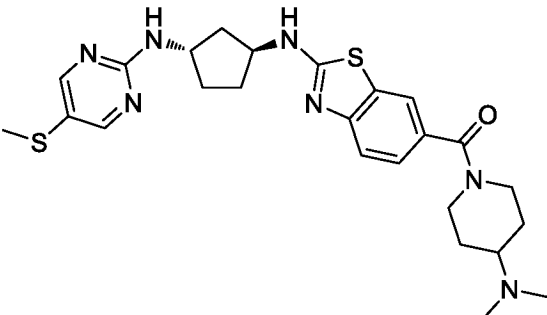
		(t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,68 (br s, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H).	
	331	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,31 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 4,34 (s, 6H), 3,40 (br s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,80 (br s, 4H), 1,60-1,54 (m, 2H).	511
	332	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,32 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 14,8$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 3,66-3,49 (m, 5H), 3,48-3,35 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,80 (d, $J = 25,2$ Гц, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,43 (br s, 2H).	525
	333	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,30 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 3,21-3,14 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,73 (br s, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H).	485

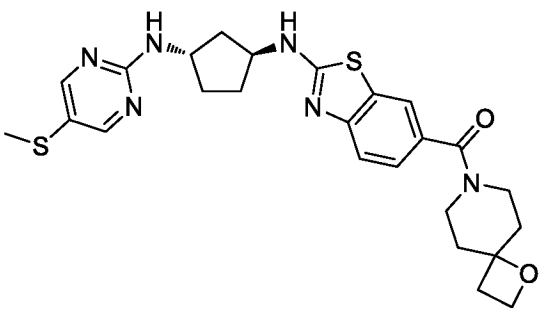
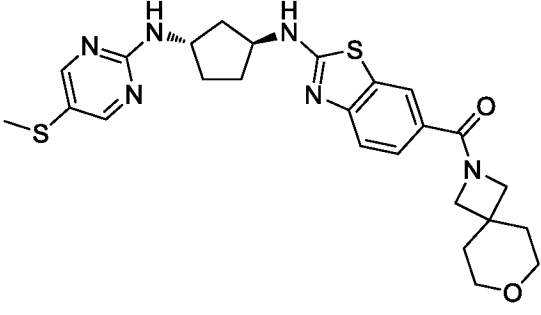
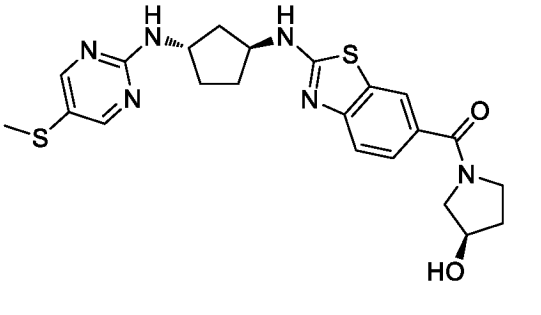
	334	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (s, 2H), 8,33 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,97 (d, J = 30 Гц, 1H), 3,68-3,42 (m, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 1,62-1,52 (m, 2H).	485
	335	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,98 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).	457
	336	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,98 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,80 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,38-4,30 (m, 3H), 4,03 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,54 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,58-1,53 (m, 2H).	471
	337	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,66 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,36 (q, J = 13,2, 6,4 Гц, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,58	548

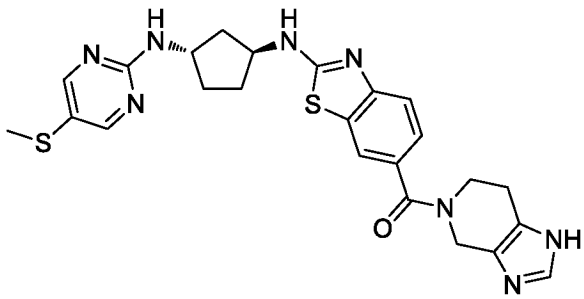
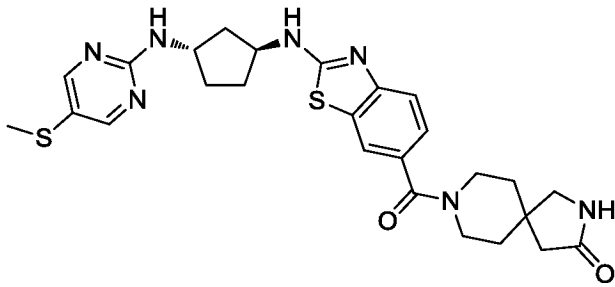
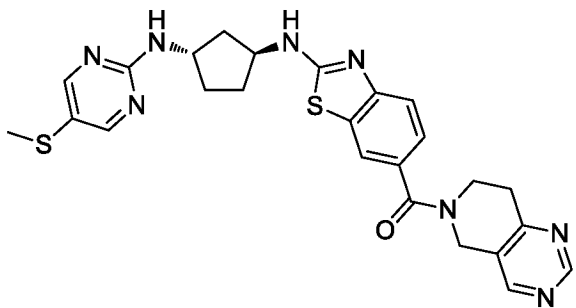
		(br s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,96 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H).	
	338	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,32 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,35 (q, $J=13,6$, 7,2 Гц, 2H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 4H), 3,29-2,58 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,96 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,61-1,53 (m, 2H).	501
	339	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,29 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,36 (q, $J=13,6$, 6,8 Гц, 2H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,14 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 6H), 1,96 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H).	533
	340	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,03-3,82 (m, 1H), 3,55-3,37 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,98 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 4H).	501

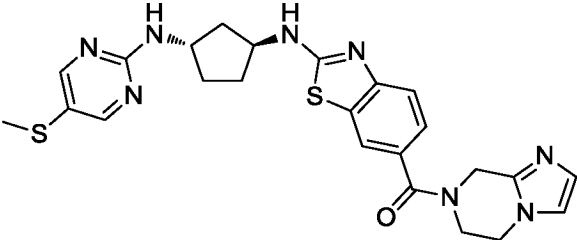
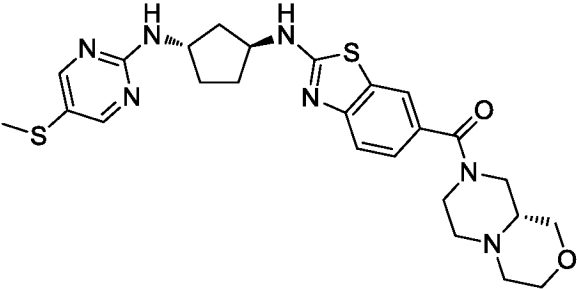
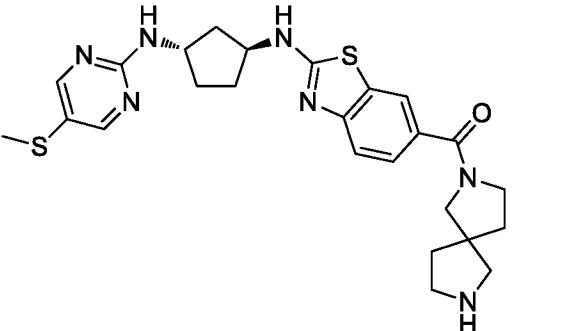
	341	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,00 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,53 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,36 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,95 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H).	496
	342	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,39-8,71 (m, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 4,45-4,33 (m, 3H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,71 (q, J = 14,0, 8,0 Гц, 1H), 3,57 (q, J = 8,8, 4,0 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 2H).	471
	343	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,20-8,14 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 3H), 4,25 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 3H), 1,95 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 3H).	515

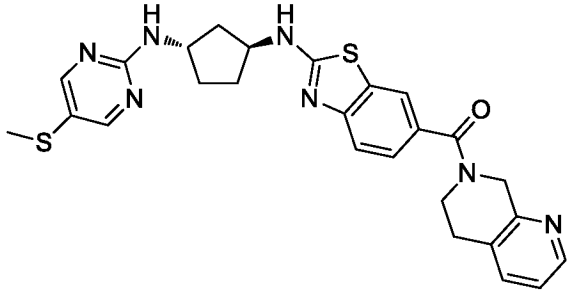
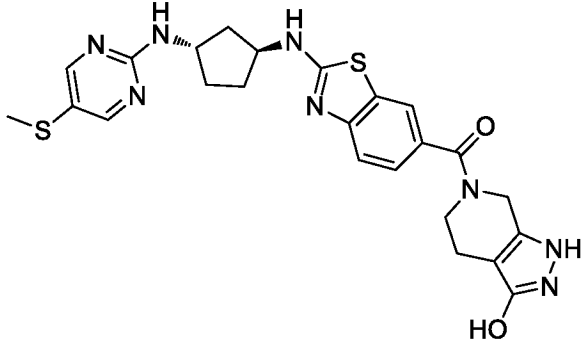
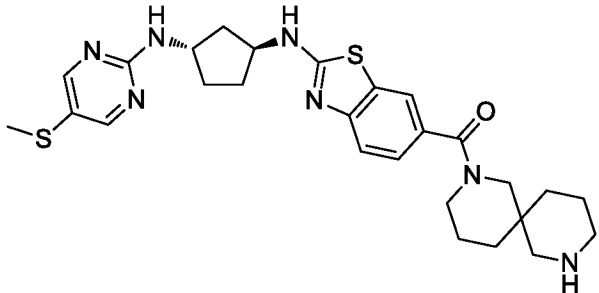
	344	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,81 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 1,96 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).	473
	345	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (s, 2H), 8,31 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 2,68 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 2,68-2,51 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,96 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 4H).	554
	346	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,35 (s, 2H), 8,30 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 2,89-2,56 (m, 4H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,96 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H).	484

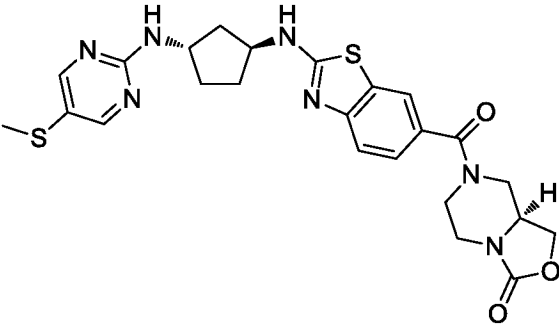
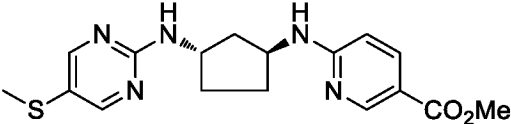
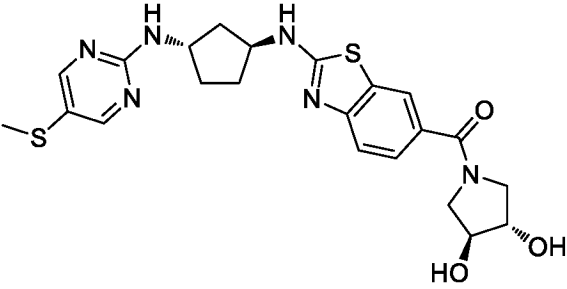
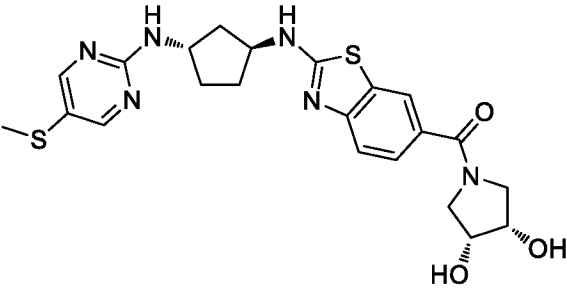
	347	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,36 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,46-4,42 (m, 3H), 4,30-4,22 (m, 3H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,74 (t, J = 8,8 Гц, 4H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H).	526
	348	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,44 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,46-4,42 (m, 3H), 4,30-4,22 (m, 3H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,64 (t, J = 8,4 Гц, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H).	496
	349	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38-8,25 (m, 3H), 7,75 (d, J = 1,34 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,25 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,19 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 8,19, 1,48 Гц, 1H), 4,35 (dt, J = 13,57, 6,65 Гц, 2H), 2,92 (d, J = 15,58 Гц, 3H), 2,43 (br s, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96 (t, J = 6,72 Гц, 2H), 1,87 (br s, 2H), 1,62-1,40 (m, 4H).	512

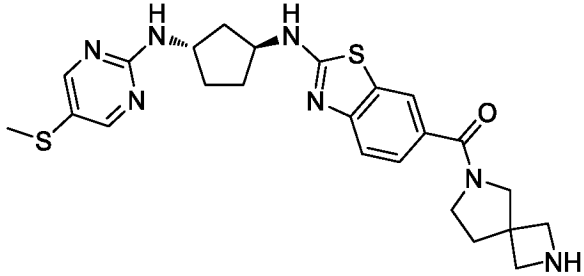
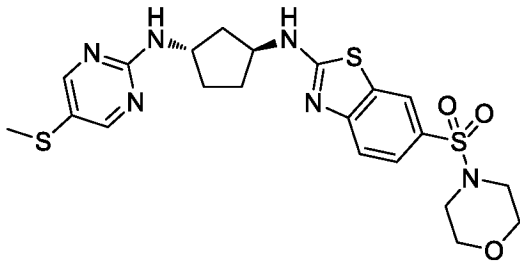
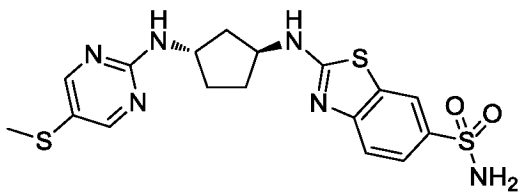
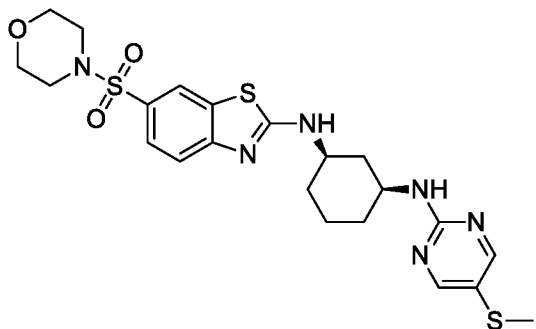
	350	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,45-8,18 (m, 3H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,61 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,33 Гц, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,19, 1,75 Гц, 1H), 4,48-4,30 (m, 4H), 4,35 (dt, <i>J</i> = 13,57, 6,65 Гц, 2H), 2,92 (d, <i>J</i> = 15,58 Гц, 3H), 2,43 (br s, 5H), 2,42-2,29 (m, 5H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 3H), 1,80 (br s, 4H), 1,61-1,40 (m, 2H).	511
	351	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,45-8,26 (m, 3H), 8,02 (d, <i>J</i> = 1,61 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,33 Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,52 (d, <i>J</i> = 16,39 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (d, <i>J</i> = 5,10 Гц, 1H), 2,12 (d, <i>J</i> = 6,98 Гц, 1H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,72 Гц, 2H), 1,71 (t, <i>J</i> = 5,10 Гц, 4H), 1,62-1,52 (m, 2H).	511
	352	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,45-8,22 (m, 3H), 7,87 (br s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,25 Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 4,91 (br s, 1H), 4,46-4,27 (m, 2H), 4,23 (br s, 1H), 3,68-3,14 (m, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,05-2,24 (m, 2H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,72 Гц, 3H), 1,79 (br s, 1H), 1,62-1,47 (m, 2H).	471

	353	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,91 (br s, 1H), 8,41-8,26 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,25 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 8,33 Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 4,52 (d, J = 40 Гц, 2H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,70 (br s, 2H), 2,70 (br s, 2H), 2,62 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,97 (t, J = 6,72 Гц, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).	507
	354	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38-8,25 (m, 3H), 7,75 (d, J = 1,34 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,25 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,19 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 8,19, 1,48 Гц, 1H), 4,35 (dt, J = 13,57, 6,65 Гц, 2H), 2,92 (d, J = 15,58 Гц, 3H), 2,43 (br s, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,96 (t, J = 6,72 Гц, 2H), 1,87 (br s, 2H), 1,40-1,62 (m, 4H).	538
	355	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,47-8,47 (m, 3H), 7,86 (d, J = 1,34 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,25 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,06 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,41-4,30 (m, 2H), 3,82 (br s, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,97 (t, J = 6,72 Гц, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).	519

	356	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,42-8,31 (m, 3H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,34 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,52 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,33 Гц, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,33, 1,88 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,43-4,29 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,92 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,97 (t, <i>J</i> = 6,72 Гц, 2H), 1,64-1,48 (m, 2H).	507
	357	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 2H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,33 Гц, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 1,61, 8,33 Гц, 1H), 5,35 (d, <i>J</i> = 6,72 Гц, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,32 (t, <i>J</i> = 6,18 Гц, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 11,28 Гц, 1H), 3,74 (t, <i>J</i> = 10,61 Гц, 2H), 3,28 (br s., 2H), 2,73 (d, <i>J</i> = 11,55 Гц, 3H), 2,32-2,49 (m, 8H), 2,07-2,22 (m, 3H), 1,59-1,72 (m, 3H).	526
	358	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,85 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 16,39 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 6,18 Гц, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 4,34 (d, <i>J</i> = 6,45 Гц, 2H), 3,38-3,55 (m, 4H), 3,31 (br s, 1H), 3,24 (br s, 1H), 3,17 (br s, 1H), 3,08 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,25 (m, 2H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,45 Гц, 5H), 1,86 (br s, 1H), 1,50-1,63 (m, 2H).	510

	359	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,49 (d, <i>J</i> = 4,03 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,61 Гц, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,33 Гц, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,35 (d, <i>J</i> = 6,72 Гц, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,49 (d, <i>J</i> = 6,98 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,94 (br s, 2H), 3,17 (t, <i>J</i> = 5,78 Гц, 2H), 2,37-2,47 (m, 5H), 2,18-2,26 (m, 2H), 1,67 (s, 1H).	518
	360	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31-8,38 (m, 3H), 7,80 (d, <i>J</i> = 1,53 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,32 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,24 Гц, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 1,53, 8,24 Гц, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,30-4,42 (m, 2H), 2,41 (t, <i>J</i> = 5,49 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (d, <i>J</i> = 7,32 Гц, 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 7,02 Гц, 1H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,71 Гц, 2H), 1,57 (dd, <i>J</i> = 3,97, 7,02 Гц, 2H).	523
	361	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,80 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,81 (br s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,19 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,66 Гц, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 6,72 Гц, 2H), 3,69 (dd, <i>J</i> = 4,84, 13,03 Гц, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,92 (br s, 4H), 2,31-2,40 (m, 3H), 2,08-2,28 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,50-1,69 (m, 8H)	510

	362	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,36 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,33 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,19 Гц, 1H), 5,73 (br s., 1H), 5,31 (d, <i>J</i> = 6,85 Гц, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 9,67 Гц, 2H), 2,99-3,15 (m, 2H), 2,86 (br s, 1H), 2,26-2,51 (m, 5H), 2,04-2,21 (m, 2H), 1,53-1,63 (m, 2H).	526
	363	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,22 (br s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 8,06 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 9,13 Гц, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,02-1,86 (m, 2H), 1,66-1,45 (m, 2H).	360
	364	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ 8,35 (s, 2H), 8,33 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 2H), 5,19 (br m, 1H), 5,08 (br m, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 3,97 (br m, 1H), 3,90 (br m, 1H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,70-3,65 (br m, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	487
	365	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ 8,35 (s, 2H), 8,33 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 2H), 4,94 (br m, 2H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,09 (br m, 1H), 3,99 (br m, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,06	487

		(m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	
	366	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 8,35 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,5-4,02 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 3H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	496
	367	^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8,65 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,7,56-7,53 (m, 3H), 4,40-4,33 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,84 (t, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	507
	368	^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ 8,52 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,13 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 2,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,22 (br s, 2H), 4,40-4,33 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	437
	369	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J = 7,32$ Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,93$ Гц, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,19-4,09 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 4H), 2,83 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,90 (br s, 1H), 1,81 (d, $J = 8,24$ Гц, 2H), 1,67 (br s, 4H), 1,36 (br s, 1H), 1,23 (s, 1H).	521

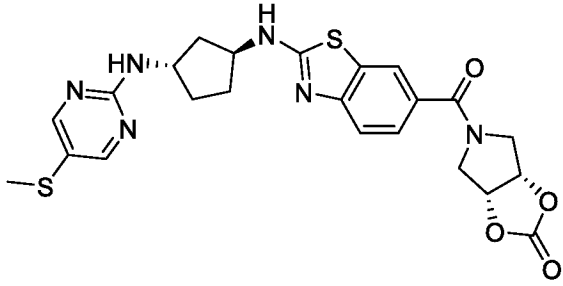
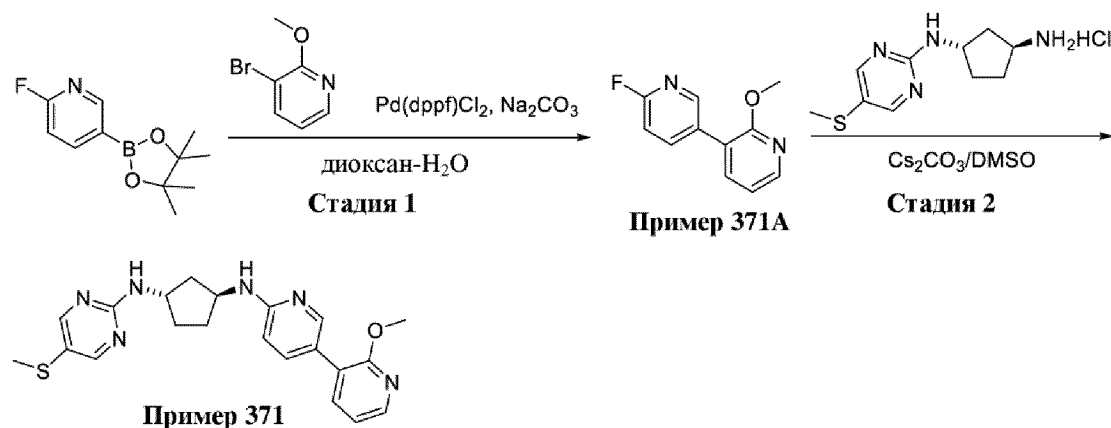
	370	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,64-4,59 (m, 2H), 3,88- 3,84 (m, 2H), 2,57-2,44 (m, 5H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,92- 1,83 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 4H).	513
---	-----	--	-----

Схема 51



Стадия 1. Пример 371А

Перемешивали смесь 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,0 г, 4,5 ммоль), 3-бром-2-метоксипиридина (930 мг, 4,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (320 мг, 0,45 ммоль) и Na₂CO₃ (950 мг, 9,0 ммоль) в смеси диоксан:Н₂О = 4:1 (50 мл) при 110°С в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали; осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc = 5:1, с получением соединения из **примера 371А** (660 мг, 72%) в виде белого твердого вещества.

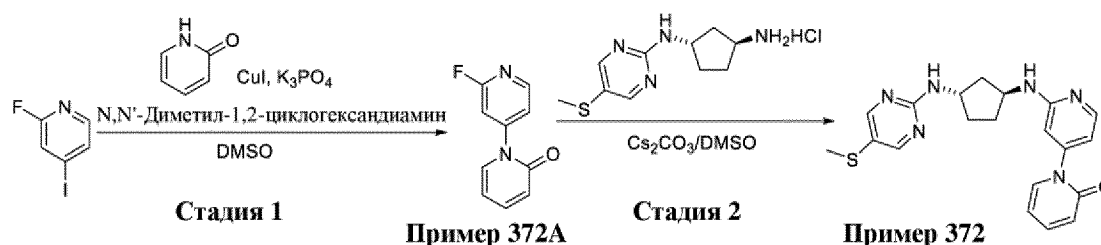
Стадия 2. Пример 371

Перемешивали смесь (1*S*,3*S*)-N1-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина гидрохлорида (100 мг, 0,38 ммоль), соединения из **примера 371А** (86 мг, 0,42 ммоль) и Cs₂CO₃ (376 мг, 1,15 ммоль) в DMSO (5 мл) при 130°С в течение 2 дней. Смесь охлаждали

до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 5), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Осадок очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 371** (10 мг, 6,4%). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (s, 2H), 8,20-8,17 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 1H).

Схема 52



Стадия 1. Пример 372A

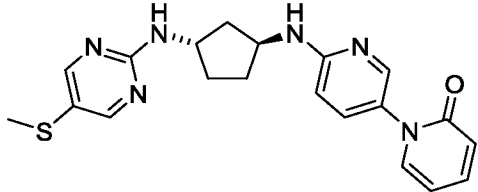
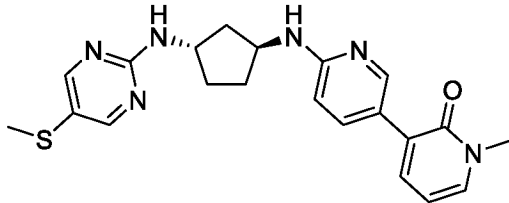
Перемешивали смесь 2-фтор-4-йодпиридина (200 мг, 0,9 ммоль), пиридин-2(1H)-она (102 мг, 1,1 ммоль), CuI (17 мг, 0,09 ммоль), N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина (19 мг, 0,17 ммоль) и K_3PO_4 (381 мг, 1,8 ммоль) в DMSO (5 мл) при 100°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Смесь охлаждали и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc = 5:1 – 1:1, с получением соединения из **примера 372A** (97 мг, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества.

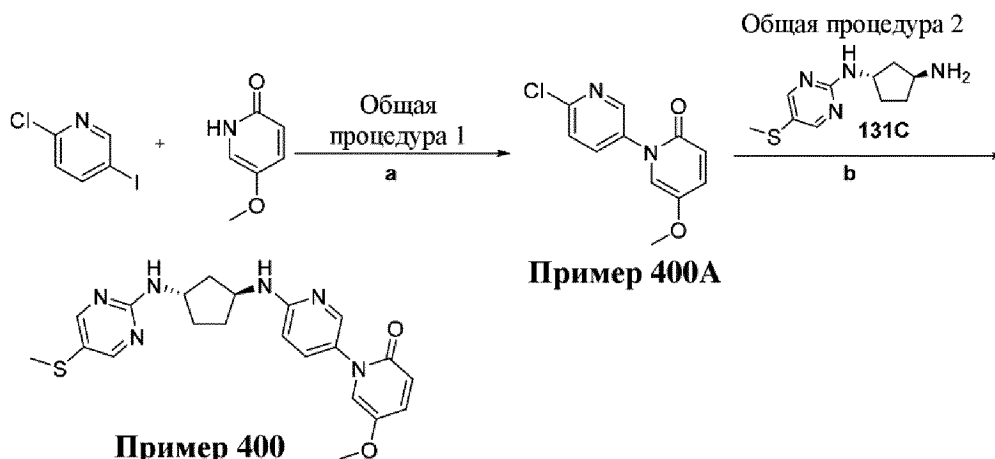
Стадия 2. Пример 372

Перемешивали смесь соединения из **примера 372A** (50 мг, 0,19 ммоль), (1S,3S)-N1-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина гидрохлорида (40 мг, 0,21 ммоль) и Cs_2CO_3 (185 мг, 0,57 ммоль) в DMSO (3 мл) при 130°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 5), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Осадок очищали с помощью препаративной

HPLC с получением соединения из **примера 372** (10 мг, 13%). LCMS $[M+H]^+ = 395$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (s, 2H), 7,99 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 1H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

Структура	Пр. №	^1H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	373	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,42 (s, 2H), 8,11-8,10 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,99-7,96 (dd, $J = 2,0$ Гц, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,97-7,96 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,16-7,13 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,68-6,66 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,52-4,49 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H).	395
	375	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,49 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,23 (dd, $J = 9,5$, 2,1 Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,2$, 1,9 Гц, 1H), 7,73 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,49 (t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,46-2,25 (m, 5H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).	409



а) CuI, K₃PO₄, N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, DMSO, 120°C; б) tBuXphos Pd G₃, tBuOK, диоксан, 110°C

Общий способ 1

6'-Хлор-5-метокси-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (пример 400А)

Перемешивали смесь соединения **2-хлор-5-йодпиридина** (191 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.), **5-метоксипиридин-2(1H)-она** (100 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.), CuI (15 мг, 0,08 ммоль, 0,1 экв.), N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина (23 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв.) и K₃PO₄ (339 мг, 1,6 ммоль, 0,2 экв.) в DMSO (5 мл) при 120°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе РЕ: ЕА = 1:1, с получением соединения **400А** (60 мг, 0,23 ммоль, 32%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Общая процедура 2

5-Метокси-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (пример 400)

Перемешивали смесь соединения **400А** (53 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), **131С** (50 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), tBuXphos Pd G₃ (18 мг, 0,022 ммоль, 0,1 экв.) и tBuOK (49 мг, 0,44 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане (5 мл) при 110°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC и затем препаративной HPLC с получением соединения **400** (50 мг, 53%, соль TFA) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 425.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 5H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

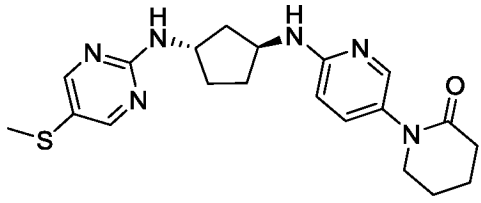
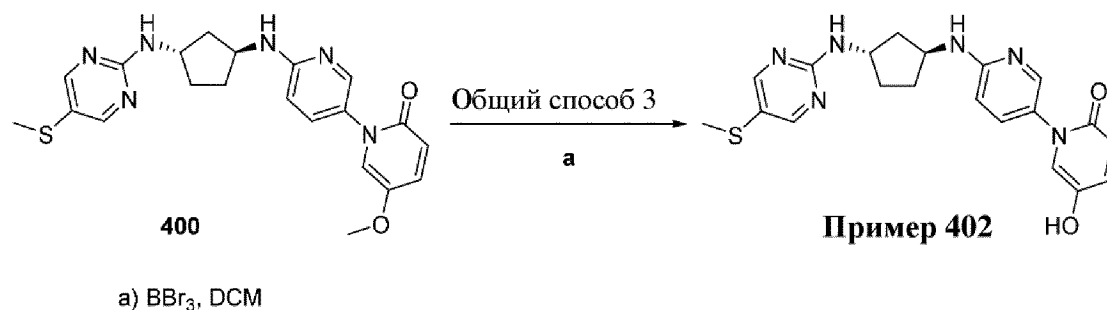
Структура	Пр. №	^1H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	401	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,35 (s, 2H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,47-4,43 (t, $J=14$ Гц, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,67-3,64 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,53-2,50 (t, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,40-2,2,28 (m, 5H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 2H).	399,4

Схема 55

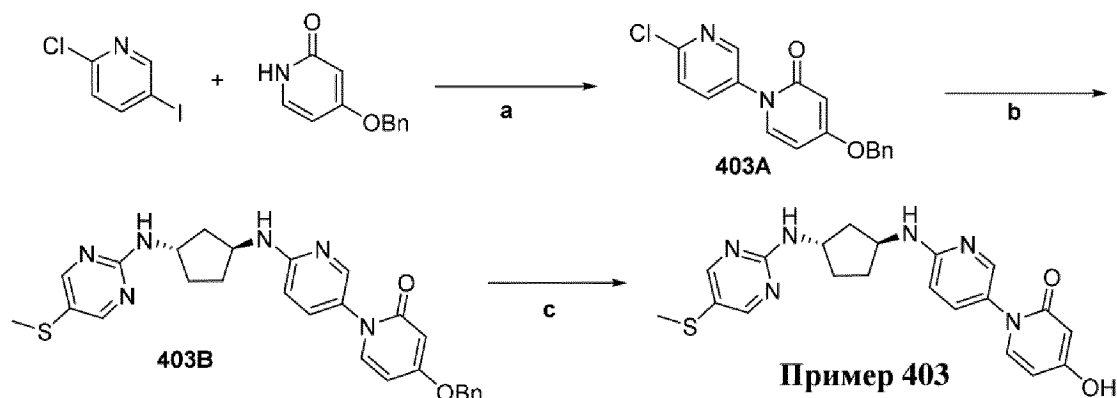


5-

Гидрокси-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (пример 402)

В раствор соединения **400** (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли BBr_3 (1 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, гасили с помощью MeOH и затем концентрировали. Осадок очищали с помощью препаративной TLC и затем препаративной HPLC с получением соединения из **примера 402** (50 мг, 53%, соль TFA) в виде грязно-белого твердого вещества: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,58 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 5H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+=411$.

Схема 56

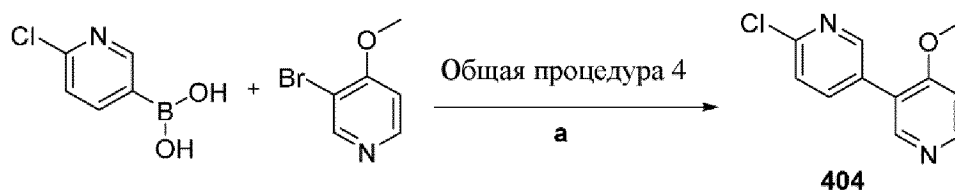


а) Общая процедура 1 ; б) Общая процедура 2; в) Общая процедура 3

4-Гидрокси-5'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-он (пример 403)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 1**, **общем способе 2** и **общем способе 3**, из исходного материала, представляющего собой 4-(бензилокси)пиридин-2(1H)-он, получали указанное в заголовке соединение: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (s, 2H), 7,89 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,39 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,13 (dd, $J = 7,5, 2,6$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 4,48-4,25 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,49$.

Схема 57



а) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , диоксан/ H_2O , 105°C

Общая процедура 4

6'-Хлор-4-метокси-3,3'-бипиридин (404)

Перемешивали смесь (6-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,0 г, 6,4 ммоль, 1 экв.), 3-бром-4-метоксипиридина (1,2 г, 6,4 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (468 мг, 0,64 ммоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (1,3 г, 12,8 ммоль, 2 экв.) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) при 105°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали. Осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле, с

элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc = 5:1, с получением соединения **404** (200 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

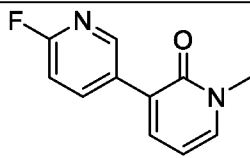
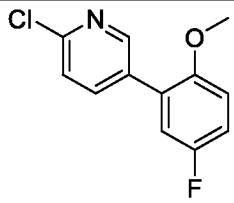
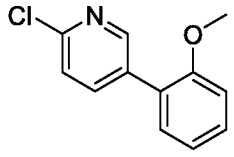
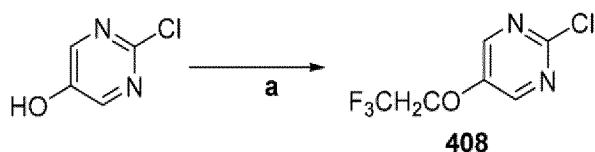
Структура	Пр. №
	405
	406
	407

Схема 58

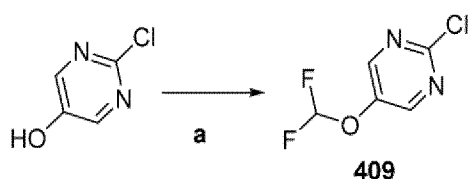


а) 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат, Cs_2CO_3 , DMF, к. т.

2-Хлор-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин (**408**)

В раствор 2-хлорпиримидин-5-ола (0,5 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) и CS_2CO_3 (1,49 г, 4,6 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,97 г, 4,2 ммоль, 1,1 экв.). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (80 мл). Отделенный водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **408** (0,74 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$.

Схема 59

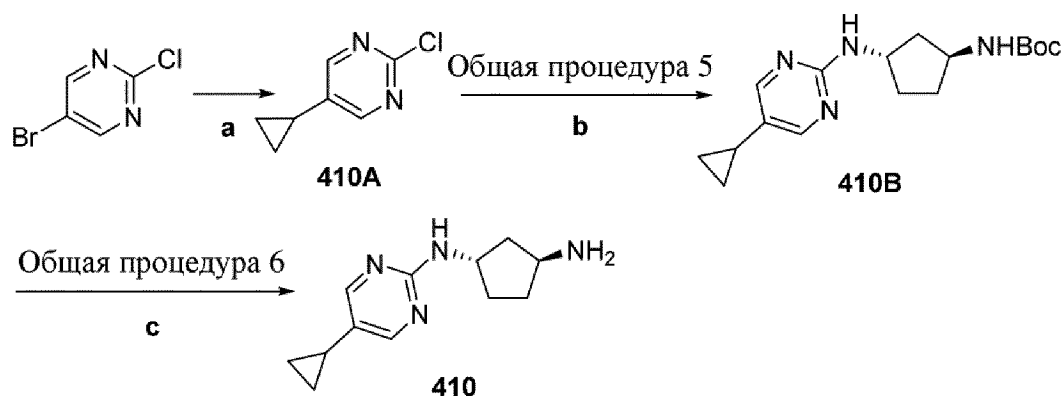


а) 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия, Cs_2CO_3 , DMF, 100°C

2-Хлор-5-(дифторметокси)пиримидин (409)

В раствор 2-хлорпиримидин-5-ола (101,6 г, 0,76 моль, 1,0 экв.) в DMF (2000 мл) загружали Cs_2CO_3 (300 г, 0,92 моль, 1,2 экв.) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (340 г, 2,3 моль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (5 л) и экстрагировали с помощью ЕА (3×1 л). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 10:1) с получением соединения **409** (70 г).

Схема 60



а) циклопропилбороновая кислота, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, диоксан, 110°C ; б) трет-бутил-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)карбамат, DIPEA, DMSO, 110°C ; в) HCl в диоксане, MeOH

2-Хлор-5-циклопропилпиримидин (410A)

В раствор 5-бром-2-хлорпиримидина (100 г, 518 ммоль, 1,0 экв.), циклопропилбороновой кислоты (53 г, 616 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 г, 13,7 ммоль, 0,03 экв.) в диоксане (1,5 л) добавляли Cs_2CO_3 (250 г, 769 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при 110°C в течение 12 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали в системе гексан:этилацетат = 15:1) с получением соединения **410A** (55 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 155$.

Общая процедура 5

трет-Бутил-((1*S*,3*S*)-3-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)циклопентил)карбамат (**410B**)

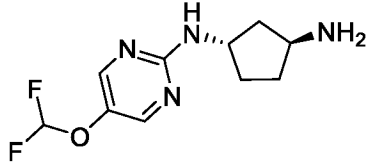
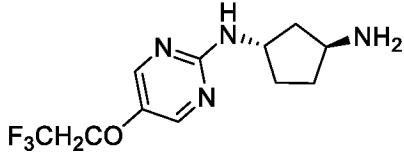
Перемешивали смесь соединения **410A** (40 г, 260 ммоль, 1 экв.) трет-бутил-((1*S*,3*S*)-3-аминоциклопентил)карбамат (55 г, 275 ммоль, 1,05 экв.) и DIPEA (105 г, 814 ммоль, 3,13 экв.) в DMSO (400 мл) при 110°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе гексан:этилацетат = от 5:1 до 4:1) с получением соединения **410B** (55 г) в виде бледного твердого вещества. LCMS [M+H]⁺ = 319.

Общая процедура 6

(1*S*,3*S*)-N¹-(5-Циклопропилпиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин (**410C**)

В раствор соединения **410B** (44 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250 мл) добавляли по каплям HCl (4 М в диоксане, 250 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали до сухого состояния в вакууме. Осадок повторно растворяли в MeOH (500 мл) и добавляли ионообменную смолу (OH⁻-форма Ambersep® 900) с регулированием pH до приблизительно 8. Смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением соединения **410C** (44,5) в виде желтого масла. LCMS [M+H]⁺ = 219.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №
	411
	412

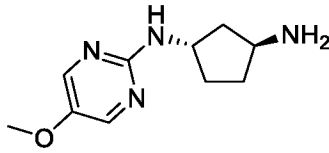
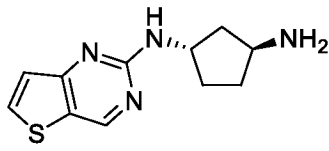
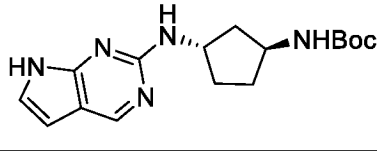
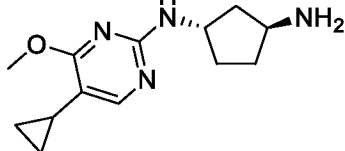
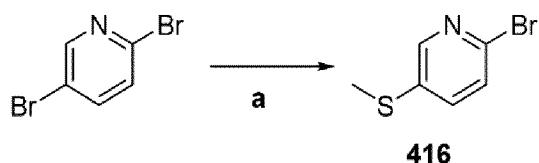
	413
	414
	415
	415A

Схема 61



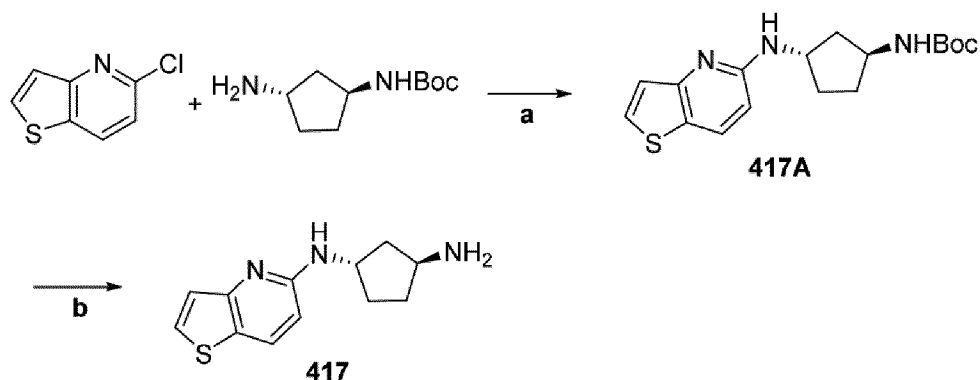
а) 1,2-диметилдисульфан, *n*-BuLi, THF, -78°C

2-Бром-5-(метилтио)пиридин (416)

Охлаждали раствор 2,5-дибромпиридина (1 г, 4,22 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) до -78°C в атмосфере N_2 . Затем добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 М, 1,77 мл, 4,43 ммоль, 1,05 экв.) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут с последующим медленным добавлением 1,2-диметилдисульфана (0,411 мл, 4,64 ммоль, 1,1 экв.).

Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 часа, затем гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (100 мл) и водой (100 мл) и затем промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением соединения **416** (86,8 мг): ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,9, 8,3, 1,6$ Гц, 2H), 2,58-2,40 (m, 3H).

Схема 62



а) Общая процедура 2; б) Общая процедура 6

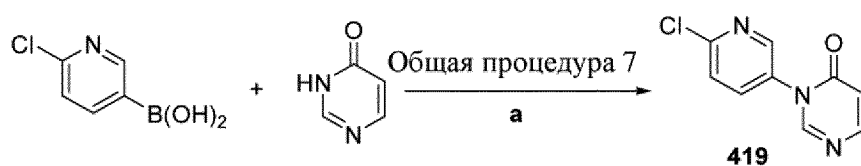
(1S,3S)-N1-(тиено[3,2-b]пиридин-5-ил)циклопентан-1,3-диамин (417)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 2** и **общем способе 6**, из исходного материала, представляющего собой 5-хлортиено[3,2-b]пиридин, обеспечивали синтез указанного в заголовке соединения.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	418		224,3

Схема 63



а) Cu(OAc)₂, пиридин, молекулярные сита на 4 Å, DCM, к. т.

Общая процедура 7

3-(6-Хлорпиридин-3-ил)пиримидин-4(3H)-он (419)

Перемешивали раствор пиримидин-4(3H)-она (1,5 г, 15,61 ммоль, 1,0 экв.), (6-хлорпиридин-3-ил)бороновой кислоты (2,9 г, 18,73 ммоль, 1,2 экв.), Cu (OAc)₂ (7,9 г, 43,71 ммоль, 2,8 экв.), пиридина (2,5 мл, 31,22 ммоль, 2,0 экв.) и молекулярных сит 4 Å (8 г) в DCM (60 мл) при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный

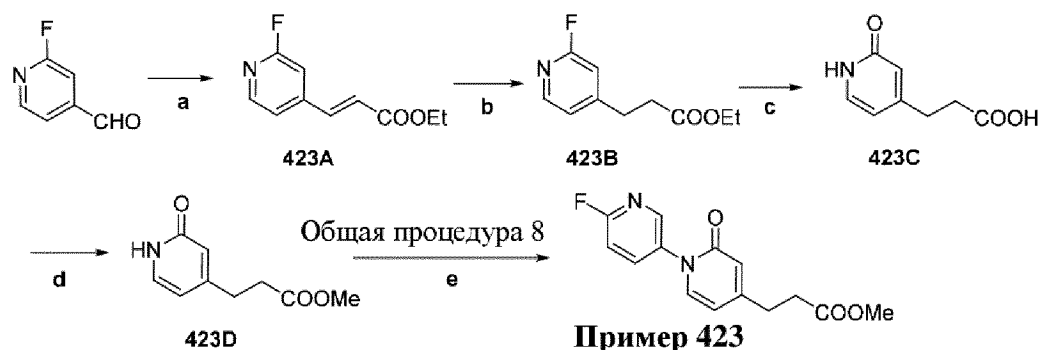
эфир: EtOAc = 1:1) с получением соединения из **примера 419** в виде желтого твердого вещества (170 мг, выход 5,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,59 (dd, $J = 6,8, 0,8$ Гц, 1H); MS (ESI+) масса/заряд 208,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

С применением процедур, описанных на **схеме 63**, получали следующие примеры.

Структура	Пр. №
	420
	421
	422

Схема 64



а) этил-2-(этокси(пропокси)фосфорил)ацетат, NaH, THF, от 0°C до к. т.; б) H_2 , 10% Pd/C, EtOH; в) HCl, 100°C; г) MeOH, H_2SO_4 , нагревание с обратным холодильником; е) 2-фтор-5-йодпиридин, CuI, N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, K_2CO_3 , диоксан, 110°C

Этил-(Е)-3-(2-фторпиридин-4-ил)акрилат (423А)

В 60% суспензию NaH (1,54 г, 38,4 ммоль, 1,2 экв.) в THF (15 мл) добавляли по каплям раствор этил-2-(этокси(пропокси)фосфорил)ацетата (8,6 г, 38,4 ммоль, 1,2 экв.) в THF при

0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. с последующим добавлением раствора 2-фтор-изоникотинальдегида (4,0 г, 32,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. и затем гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl при 0°C. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (от PE до PE: EA = 1: 15) с получением соединения **423A** (3,0 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества. LCMS: масса/заряд 196 [M+H]⁺, rt 2,890 мин. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (d, J= 5,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J= 16,1 Гц, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,00 (d, J= 1,7 Гц, 1H), 6,60 (d, J= 16,0 Гц, 1H), 4,30 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 1,35 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

Этил-3-(2-фторпиридин-4-ил)пропаноат (**423B**)

В раствор соединения **423A** (3,0 г, 20,5 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (400 мг). Реакционную систему продували с помощью H₂ и смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи. Отфильтровывали Pd/C и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения **423B** (2,3 г, выход 76,7%), которое применяли непосредственно: LCMS: масса/заряд 198,1 [M+H]⁺, rt 2,801 мин. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (d, J= 5,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J= 4,0 Гц, 1H), 4,13 (p, J= 6,8 Гц, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,66 (t, J= 7,6 Гц, 2H), 1,24 (t, J= 6,7 Гц, 3H).

3-(2-Оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пропановая кислота (**423C**)

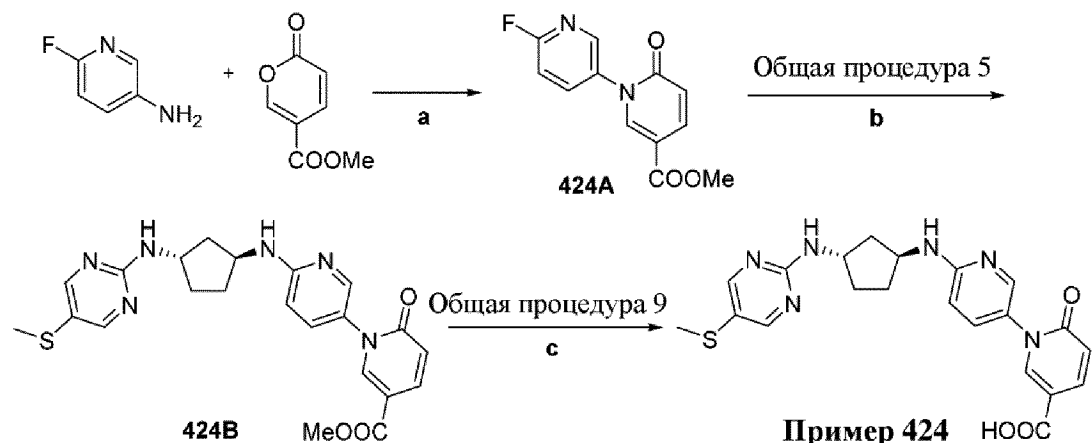
В колбу объемом 100 мл, содержащую соединение **423B** (1,53 г, 7,77 ммоль), добавляли концентрированную HCl (5 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 мл воды. Добавляли порциями твердый NaHCO₃ с регулированием pH до 6. Смесь экстрагировали с помощью 30% *i*-PrOH в CHCl₃, объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/DCM) с получением соединения **423C** (1,6 г, выход 91%), которое непосредственно применяли на следующей стадии. LCMS: масса/заряд 167,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 7,05 (dt, J= 5,3, 1,7 Гц, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 3,01 (t, J= 7,5 Гц, 2H), 2,73 (t, J= 7,5 Гц, 2H).

Метил-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пропаноат (423D)

В колбу объемом 100 мл, содержащую раствор неочищенного соединения **423C** (1,6 г) в MeOH (28 мл), добавляли 98% H₂SO₄ (0,15 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщ. водн. раствор NaCl в вышеуказанную смесь, которую экстрагировали с помощью 30% раствора *i*-PrOH в CHCl₃. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH: DCM = 1:15) с получением продукта, соединения **423D** (702 мг, выход 55%). LCMS: масса/заряд 182,1 [M+H]⁺.

Общая процедура 8**Метил-3-(6'-фтор-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-ил)пропаноат (423)**

В закрытую пробирку добавляли соединение **423D** (100,0 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.), 2-фтор-5-йодпиридин (147 мг, 0,66 ммоль, 1,2 экв.), CuI (21,0 мг, 0,10 ммоль, 0,2 экв.), N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (15,5 мг, 0,10 ммоль, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (151,0 мг, 1,10 ммоль, 2,0 экв.). Добавляли диоксан (3 мл) и полученную смесь продували с помощью N₂ и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой и разделяли. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения **423** (42 мг, выход 27,6%). LCMS: масса/заряд 278,08 [M+H]⁺.

Схема 65

a) EtOH, нагревание с обратным холодильником; b) 131C, общая процедура 5; c) NaOH, MeOH/H₂O, 50°C

Метил-6'-фтор-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (424A)

Перемешивали смесь 6-фторпиримидин-3-амин (1,1 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-оксо-2Н-пиран-5-карбоксилата (1,5 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) при нагревании с обратным холодильником в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок собирали путем фильтрации и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, с элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc = 2:1, с получением соединения **424А** (440 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Метил-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-2Н-[1,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (424В)

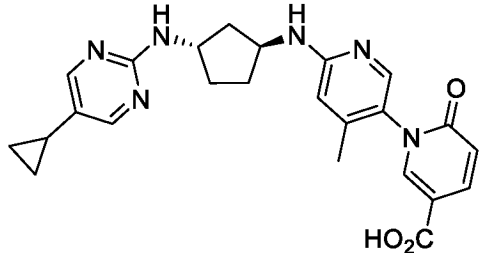
С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединения **131С** и **424А**, получали соединение **424В**.

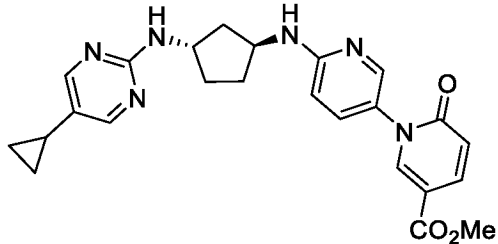
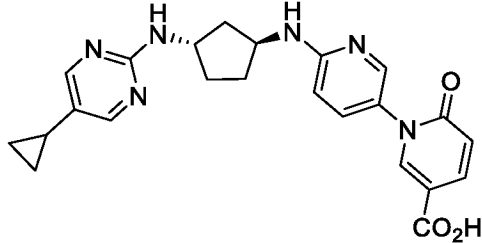
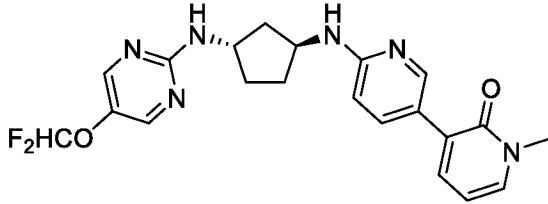
Общая процедура 9

6'-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-2Н-[1,3'-бипиридин]-5-карбоновая кислота (пример 424)

В раствор соединения **424В** (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH: H₂O = 5:1 (10 мл) добавляли NaOH (35 мг, 0,88 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. и затем после охлаждения до комнатной температуры подкисляли до pH= 5-6. Полученную смесь концентрировали и повторно растворяли в THF (50 мл). Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали и растирали со смесью EA: MeOH = 5:1 с получением соединения из **примера 424** (90 мг, 93%) в виде светло-желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,35 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,51 (d, *J*= 9,2 Гц, 1H), 4,36-4,33 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	425	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,35 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,50-2,28 (m,	447,5

		2H), 2,24-2,10 (m, 5H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,06-0,96 (m, 2H), 0,78-0,65 (m, 2H).	
	426	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (d, <i>J</i>= 1,6 Гц, 1H), 8,25 (d, <i>J</i>= 21,6 Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,87 (t, <i>J</i>= 9,2 Гц, 1H), 7,03 (d, <i>J</i>= 9,2 Гц, 1H), 6,63 (d, <i>J</i>= 9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, <i>J</i>= 6,0 Гц, 1H), 4,31 (d, <i>J</i>= 4,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,18 (t, <i>J</i>= 12,8 Гц, 2H), 1,86-1,75 (m, 3H), 0,99-0,97 (m, 2H), 0,69 (d, <i>J</i>= 4,8 Гц, 2H).	
	427	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,37-8,36 (d, <i>J</i>= 2,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,10-8,06 (m, 2H), 8,04-8,03 (d, <i>J</i>= 2,4 Гц, 1H), 7,85-7,83 (d, <i>J</i>= 8,0 Гц, 1H), 7,00-6,97 (d, <i>J</i>= 9,6 Гц, 1H), 6,64-6,62 (d, <i>J</i>= 9,6 Гц, 1H), 4,46-4,42 (t, <i>J</i>= 13,6 Гц, 1H), 4,31-4,29 (t, <i>J</i>= 11,2 Гц, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,15-2,11 (t, <i>J</i>= 16,4 Гц, 1H), 1,83-1,72 (m, 3H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,68-0,64 (m, 2H).	433,4
	428	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,49-8,48 (d, <i>J</i>= 2,0 Гц, 1H), 8,24-8,19 (m, 3H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,09-7,07 (d, <i>J</i>= 9,2 Гц, 1H), 6,88-6,47 (m, 2H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,66-3,64 (d, <i>J</i>= 9,6 Гц, 3H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,19-	429

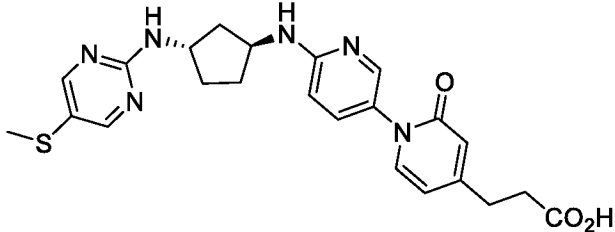
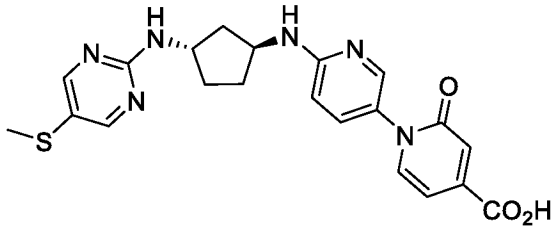
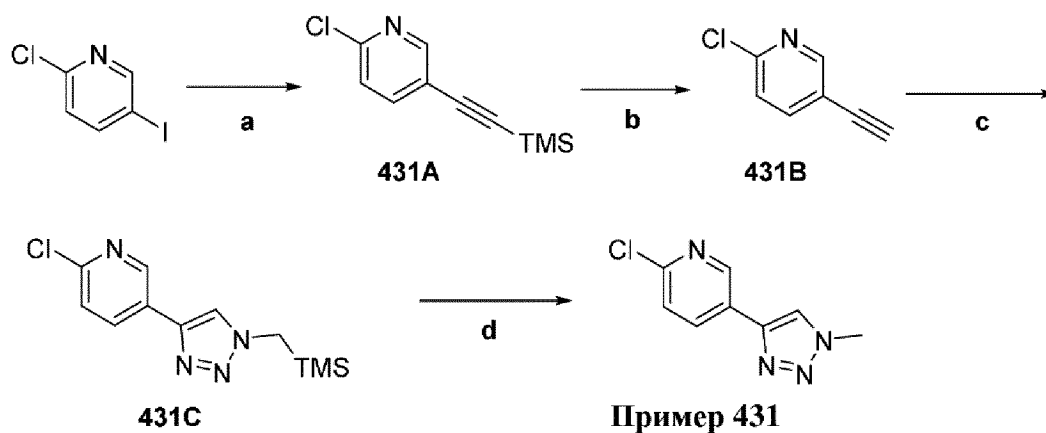
		2,07 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).	
	429	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,40 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,87 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 2,72 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,43-2,25 (m, 3H), 2,08 (dt, <i>J</i> = 14,2, 7,7 Гц, 1H), 1,97-1,71 (m, 2H).	467
	430	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,378 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73-7,72 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,38-2,33 (m, 5H), 2,16-2,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 1,76-1,75 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 2H).	439

Схема 66



а) этинилтриметилсилан, CuI, Pd(PPh₃)Cl₂, Et₃N, 120°C; б) K₂CO₃, MeOH, к. т.; в) (азидометил)триметилсилан, CuI, Et₃N, THF, к. т.; д) TBAF, THF, к. т.

2-Хлор-5-((триметилсилил)этинил)пиридин (431A)

В дегазированный раствор 2-хлор-5-йодпиридина (5 г, 20,88 ммоль, 1,0 экв.) в триэтилаmine (35 мл) добавляли этинилтриметилсилан (3,2 мл, 22,97 ммоль, 1,1 экв.), CuI (397,7 мг, 2,09 ммоль, 0,1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,5 г, 2,09 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере азота. Добавляли воду (150 мл) и систему экстрагировали с помощью Et₂O (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение **431A** (6,2 г, черное твердое вещество) применяли для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI+) масса/заряд 209,9 (M+H)⁺.

2-Хлор-5-этинилпиридин (431B)

Перемешивали раствор соединения **431A** (неочищенное, 20,88 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (2,9 г, 20,88 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении добавляли DCM (150 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 10:1) с получением соединения **432B** в виде желтого твердого вещества (1,0 г, выход 34,8% за две стадии). MS (ESI+) масса/заряд 138,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,55 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,56 (s, 1H).

2-Хлор-5-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (431C)

Перемешивали раствор соединения **431B** (345 мг, 2,54 ммоль, 1,0 экв.), (азидометил)триметилсилана (327 мг, 2,54 ммоль, 1,0 экв.), CuI (48 мг, 0,25 ммоль, 0,1 экв.), NEt₃ (513 мг, 5,08 ммоль, 2,0 экв.) в THF (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением соединения **431C** (673 мг), которое применяли без дополнительной очистки.

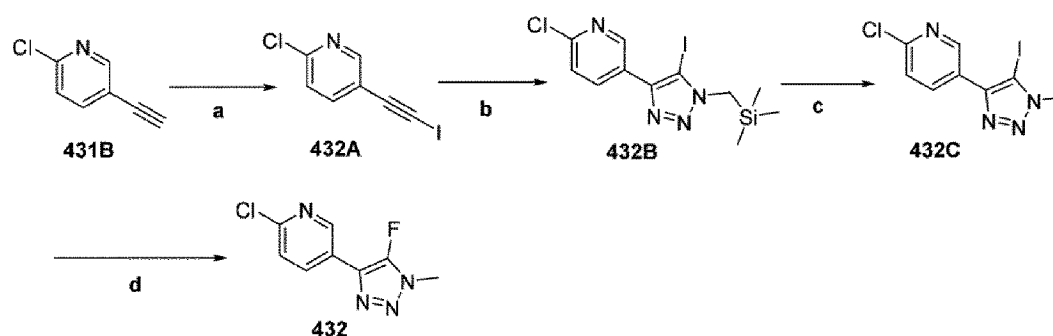
2-Хлор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (431)

В раствор соединения **431C** в THF (10 мл) добавляли TBAF (0,80 г, 3,0 ммоль, 1,2 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1) с получением **431** (150 мг).

Схема 67



a) LDA, I₂, THF, -78°C; b) (азидометил)триметилсилан, Et₃N, CuI, THF, к. т.; c) TBAF, THF/H₂O, к. т.; d) KF, CH₃CN/H₂O, микроволновое облучение, 160°C

2-Хлор-5-(йодэтинил)пиридин (**432A**)

Добавляли по каплям LDA (4,4 мл, 8,73 ммоль, 1,2 экв.) в раствор соединения **431B** (1,0 г, 7,27 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа, затем добавляли по каплям раствор йода (2,0 г, 8,00 ммоль, 1,1 экв.) в THF (10 мл). Полученный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 5 ч., и затем гасили путем добавления насыщ. раствора хлорида аммония (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью Na₂S₂O₃ (25 мл × 2) и солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 20:1) с получением соединения **432A** в виде желтого твердого вещества (1,56 г, выход 82,1%). MS (ESI⁺) масса/заряд 263,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,51 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H).

2-Хлор-5-(5-йод-1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (**432B**)

Перемешивали CuI (108,4 мг, 5,69 ммоль, 1,0 экв.) и Et₃N (1,6 мл, 11,39 ммоль, 2,0 экв.) в THF (60 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Добавляли одной порцией раствор соединения **432A** (1,5 г, 5,69 ммоль, 1,0 экв.) и (азидометил)триметилсилана (735,8 мг, 5,69 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) в вышеуказанный раствор катализатора. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 10% раствора

хлорида аммония (15 мл) и концентрировали. Осадок промывали водой (30 мл) и EtOAc (8 мл) с получением соединения **432В** в виде желтого твердого вещества (1,6 г, выход 72,7%), которое непосредственно применяли на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,14 (dd, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 2H), 0,00 (s, 9H). MS (ESI+) масса/заряд 393,0 (M+H) $^+$.

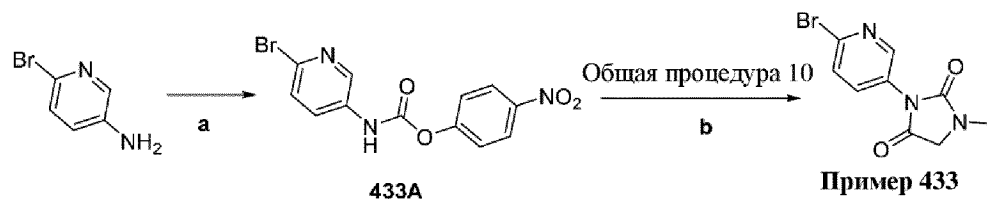
2-Хлор-5-(5-йод-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (432С)

В раствор соединения **432В** (1,6 г, 4,07 ммоль, 1,0 экв.) в THF (70 мл) добавляли воду (0,15 мл, 8,15 ммоль, 2,0 экв.) с последующим добавлением по каплям TBAF (4,9 мл, 4,89 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и выливали в воду (100 мл), полученное экстрагировали с помощью DCM (300 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Осадок очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc: DCM = 2:1:1) с получением соединения **432В** в виде желтого твердого вещества (810 мг, выход 62,3%). MS (ESI+) масса/заряд 320,9 (M+H) $^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,91 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,32 (dd, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H).

2-Хлор-5-(5-фтор-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (432)

Суспензию соединения **406В** (800 мг, 2,50 ммоль, 1,0 экв.) и KF (1,5 г, 25,00 ммоль, 10,0 экв.) в смеси ацетонитрил/вода (14 мл, 1:1) подвергали реакции в микроволновом реакторе при 160°C в течение 20 мин. После выпаривания при пониженном давлении осадок растворяли в DCM (300 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc: DCM = 2:1:1) с получением соединения из **примера 432** в виде желтого твердого вещества (220 мг, выход 41,4%). MS (ESI+) масса/заряд 213,0 (M+H) $^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H).

Схема 68



а) 4-нитрофенилхлорформиат, CH_3CN ; б) гидрохлорид метил-2-(метиламино)ацетата, DIPEA, CH_3CN

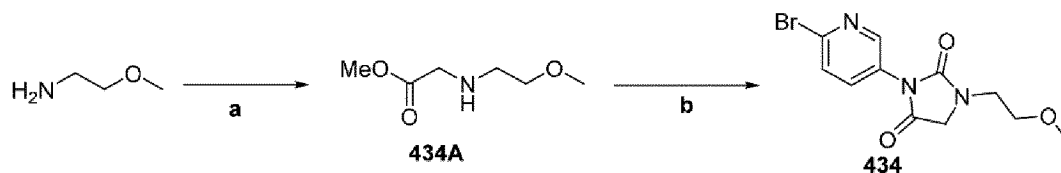
4-Нитрофенил-(6-бромпиридин-3-ил)карбамат (433A)

В раствор 6-бромпиридин-3-амина (600 мг, 3,47 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли по каплям 4-нитрофенилхлорформиат (768,9 мг, 3,81 ммоль, в 4 мл ацетонитрила, 1,1 экв.) и температуру системы поддерживали ниже 40°C . После добавления смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. и наблюдали образование желтого осадка. Осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом (2 мл) с получением соединения **433A** в виде желтого твердого вещества (1,1 г, чистота ~50%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая процедура 10**3-(6-Бромпиридин-3-ил)-1-метилимидазолидин-2,4-дион (пример 433)**

Перемешивали раствор метил-2-(метиламино)ацетата гидрохлорида (454,1 мг, 3,25 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (1,7 мл, 9,76 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (15 мл) при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли соединение **433A** (1,1 г, 3,25 ммоль, 1,0 экв.) и полученную систему продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали и осадок очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 1:1) с получением соединения из **примера 433** в виде желтого масла (510 мг, выход 54,6% за две стадии). MS (ESI⁺) масса/заряд 270,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,48-8,52 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,00 (s, 3H).

Схема 69



а) метил-2-бромацетат, TEA, THF, к. т.; б) **433A**, общая процедура 10

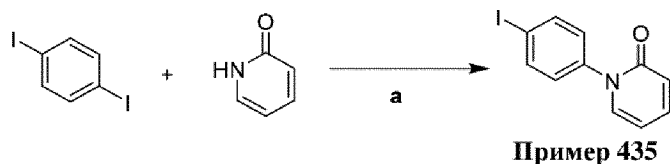
Метил-(2-метоксиэтил)глицинат (434A)

В раствор 2-метоксиэтан-1-амин (2,9 мл, 33,36 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) добавляли по каплям Et₃N (9,3 мл, 66,90 ммоль, 2,0 экв.) с последующим добавлением метил-2-бромацетата (2,8 мл, 29,58 ммоль, 0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EA, затем промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения **434A** (830 мг) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,62 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H).

3-(6-Бромпиридин-3-ил)-1-(2-метоксиэтил)имидазолидин-2,4-дион (пример 434)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходных материалов, представляющих собой соединения **434A** и **433A**, получали соединение из примера **434** в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 314,3.

Схема 70



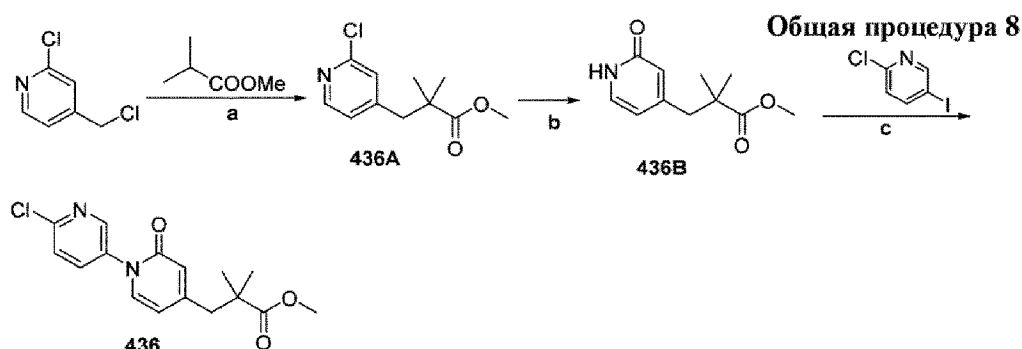
а) CuI, K₂CO₃, DMSO, 130°C

1-(4-Йодфенил)пиридин-2(1H)-он (435)

Перемешивали раствор 1,4-дйодбензола (1,0 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-2(1H)-она (288 мг, 3 ммоль, 1,0 экв.), CuI (58 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (828 мг, 6 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (10 мл) при 130°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (30 мл). Органическую смесь по очереди промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от РЕ: ЕА = 10: 1 до ЕА) с получением 200 мг соединения из **примера 435** в виде белого твердого вещества. ESI $(\text{M}+\text{H})^+ = 298,09$.

Схема 71



a) LDA, THF, -78°C ; **b)** CH_3COONa , уксусная кислота, микроволновое облучение, 160°C ; **c)** N_1, N_2 -диметилпиперидин-4,4'-диамин, K_2CO_3 , CuI, диоксан, 110°C

Метил-3-(2-хлорпиридин-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (436A)

Добавляли по каплям раствор метил-изобутирата (3,3 г, 32,0 ммоль, 2,08 экв.) в THF (25 мл) в раствор LDA (17 мл, 34,0 ммоль, 2,2 экв.) в THF (50 мл) при -78°C в атмосфере N_2 в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 минут и затем обрабатывали с помощью раствора 2-хлор-4-(хлорметил)пиридина (2,5 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) в течение 5 минут. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Добавляли по каплям 1,0 н. водн. раствор хлористоводородной кислоты в вышеуказанный раствор (50 мл) с гашением реакции. Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения **436A** (3,2 г) в виде желтого масла: LCMS: масса/заряд 228,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33-8,21 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Метил-2,2-диметил-3-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)пропаноат (436B)

Нагревали раствор соединения **436A** (1,2 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) ацетата натрия (868 мг, 10,6 ммоль, 2,0 экв.) в уксусной кислоте (5,3 мл) в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и осадок выливали в воду. Водную фазу дважды экстрагировали 15% раствором изопропанола в DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃, и высушивали над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20: 1) с получением соединения **436B** (330 мг) в виде белого твердого вещества: ESI [M+H]⁺ = 210,24.

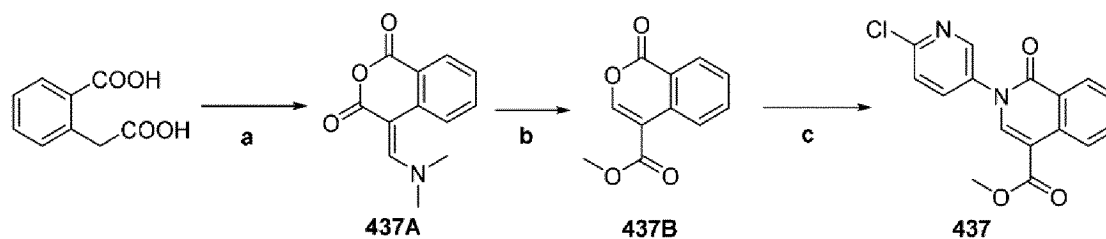
Общая процедура 11

Метил-3-(6'-хлор-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-ил)-2,2-диметилпропаноат (**436C**)

Перемешивали суспензию соединения **436B** (330 мг, 1,58 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлор-5-йодпиридина (567 мг, 2,37 ммоль, 1,5 экв.), N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамина (44,8 мг, 0,316 ммоль, 0,2 экв.), CuI (60 мг, 0,316 ммоль, 0,2 экв.) и K₃CO₃ (436 мг, 3,16 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (8 мл) при 110°C в течение ночи в атмосфере N₂.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от PE: EtOAc = 3: 1 до PE: EtOAc = 1: 1) с получением соединения **436C** (350 мг) в виде желтого масла: ESI [M+H]⁺ = 321,77.

Схема 72



а) POCl₃, DMF, 0°C; б) HCl, MeOH, к. т.; в) 6-хлорпиридин-3-амин, HOAc, 120°C

(Е)-4-((Диметиламино)метилен)изохроман-1,3-дион (**437A**)

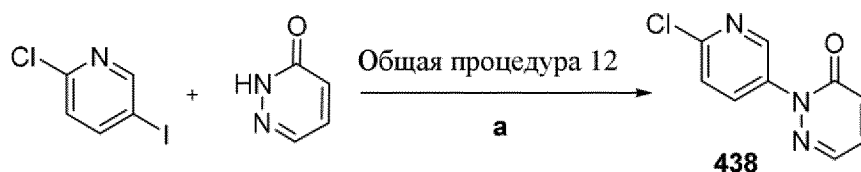
Добавляли фосфорилхлорид (10 мл, 107 ммоль, 2,1 экв.) при перемешивании в раствор 2-(карбоксиметил)бензойной кислоты (10 г, 50 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 1 ч. и затем выливали в ледяную воду. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации и промывали водой с получением соединения **437A** в виде желтого твердого вещества (10 г).

Метил-1-оксо-1H-изохромен-4-карбоксилат (437B)

Сухой газообразный хлорид водорода пропускали через перемешиваемый раствор соединения **437A** (6,2 г, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (180 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Осадок разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 3:1) с получением соединения **437B** (1,9 г).

Метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбоксилат (пример 437)

Нагревали раствор соединения **437B** (0,83 г, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и 6-хлорпиридин-3-амин (0,53 г, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (15 мл) до 120°C и перемешивали в течение 2 ч. Систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением соединения из примера **437** (400 мг).

Схема 73

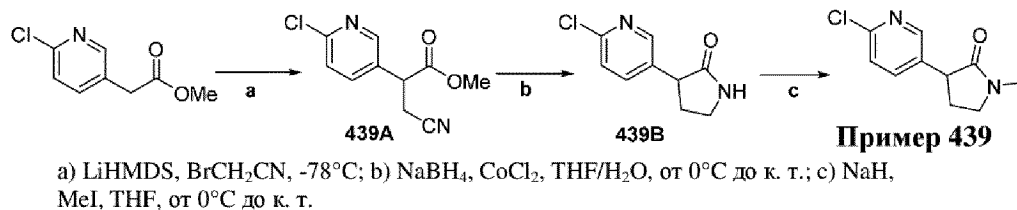
a) CuI, K₂CO₃, N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамин, DMSO, 120°C

Общая процедура 12**2-(6-Хлорпиридин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он (438)**

Перемешивали смесь 2-хлор-5-йодпиридина (5,95 г, 25 ммоль, 1,0 экв.), пиридазин-3(2H)-она (2,52 г, 26,3 ммоль, 1,05 экв.), CuI (475 мг, 2,5 ммоль, 0,1 экв.), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина (534 мг, 3,76 ммоль, 0,15 экв.) и K₂CO₃ (6,9 г, 50 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (25 мл) при 120°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EA (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле, с элюированием в системе PE: EA =

5:1 – 1:1, с получением соединения **438** (3,6 г, 69%) в виде белого твердого вещества.

Схема 74



Метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-цианопропаноат (439А)

В холодный (-78°C) раствор метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетата (3,0 г, 16,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли по каплям LiHMDS (24,24 мл, 24,24 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Добавляли по каплям 2-бромацетонитрил (1,7 мл, 24,24 ммоль, 1,5 экв.) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C дополнительно в течение 2 ч., после чего ее гасили водой. Реакционную смесь трижды экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 2:1) с получением соединения **439А** (1,46 г) в виде желтого масла. ESI (M+H)⁺ = 225,3.

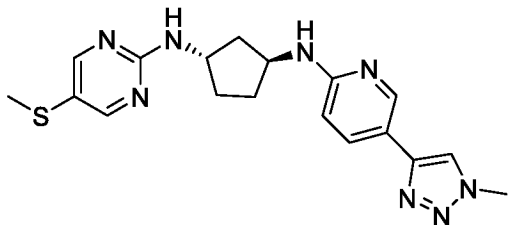
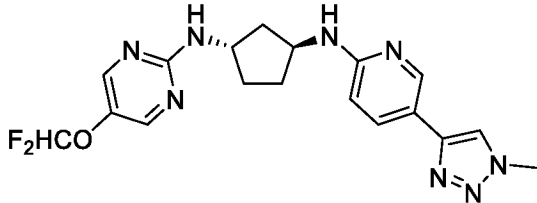
3-(6-Хлорпиридин-3-ил)пирролидин-2-он (439В)

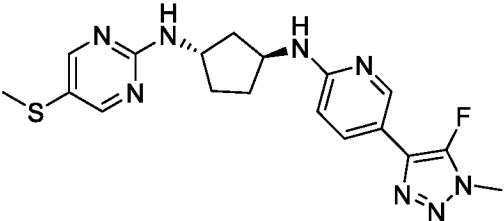
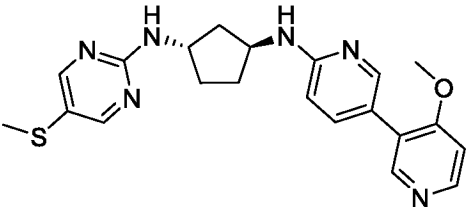
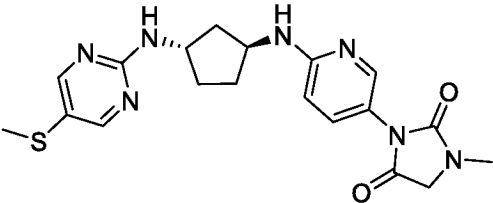
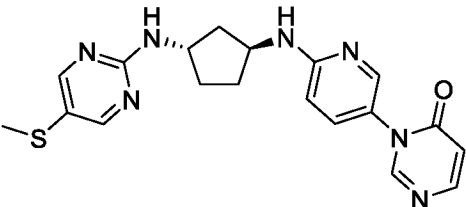
В холодный (0°C) раствор соединения **439А** (700 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) и CoCl₂ (370 мг, 1,56 ммоль, 0,5 экв.) в смеси THF/вода (6 мл/3 мл) добавляли NaBH₄ (590 мг, 15,6 ммоль, 5,0 экв.) в атмосфере N₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., при этом обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl и фильтровали через целит. Фильтрат трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 1:1) с получением соединения **439В** (360 мг) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,65 (t, J = 9,4 Гц, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 2,66 (ddd, J = 13,5, 9,4, 4,9 Гц, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H). ESI (M+H)⁺ = 197,2.

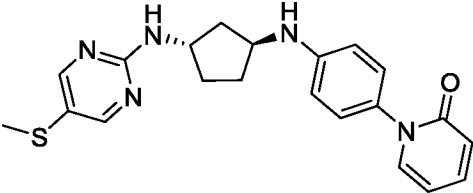
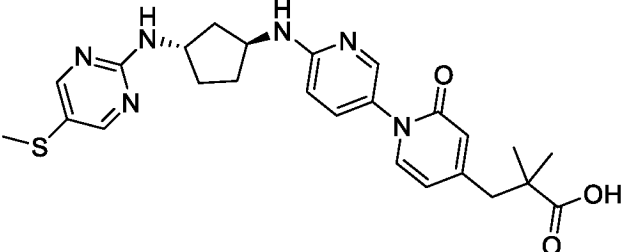
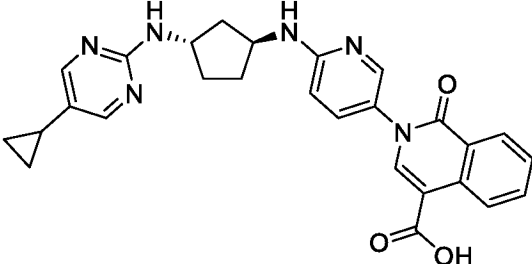
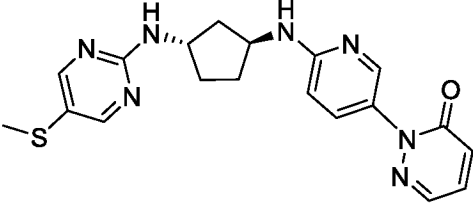
3-(6-Хлорпиридин-3-ил)-1-метилпирролидин-2-он (пример 439)

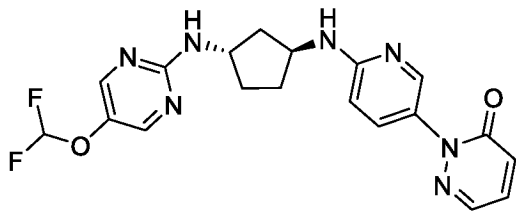
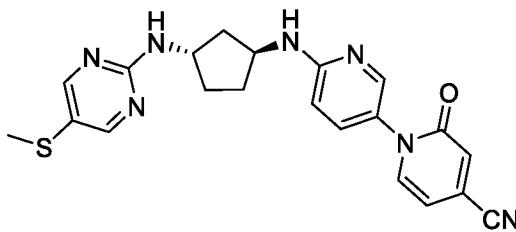
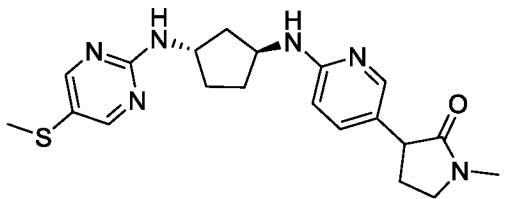
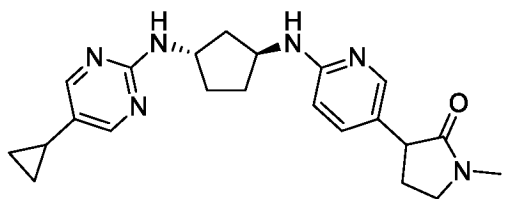
В холодный (0°C) раствор соединения **439В** (210 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли 60% NaH (64 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем добавляли по каплям йодметан (0,053 мл, 0,8 ммоль, 0,8 экв.) в THF (0,5 мл). Полученный раствор продолжали перемешивать дополнительно в течение 2 ч. при 0°C и гасили с помощью насыщенного раствора NH₄Cl. Систему разделяли и отделяли и затем водную фазу трижды экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:4) с получением соединения из **примера 439** (80 мг) в виде коричневого масла. ESI (M+H)⁺ = 211,2.

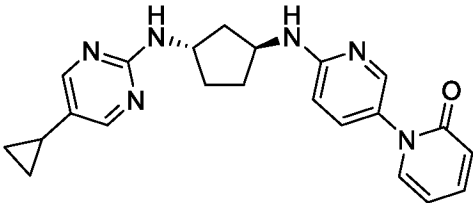
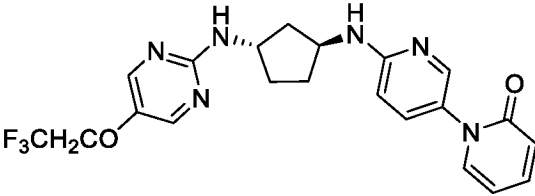
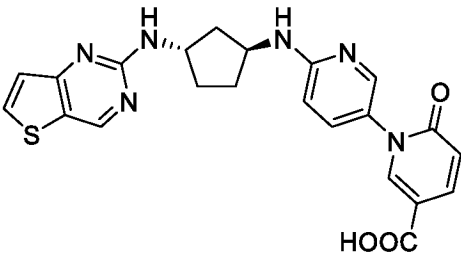
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

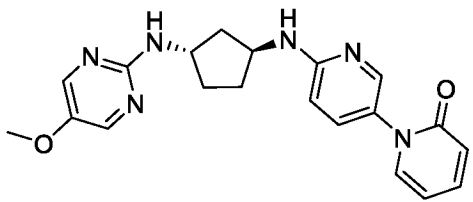
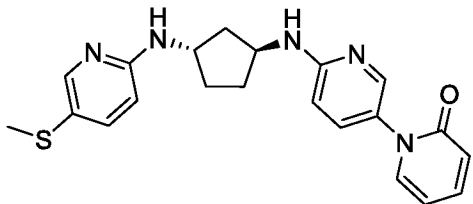
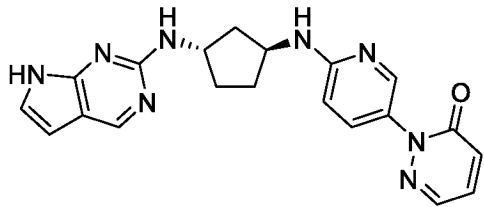
Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	440	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H).	383
	441	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,37 (d, J= 2 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (dd, J= 9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,69 (t, J= 73,6 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H).	403,1

	442	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,37 (s, 2H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 3H), 2,25-2,47 (m, 5H), 2,10-2,22 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H)	401
	443	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,36-8,28 (m, 4H), 8,08 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H).	409
	444	¹ H ЯМР (МЕТАНОЛ-d ₄) δ: 8,32 (s, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 2H)	414
	445	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,33-8,47 (m, 3H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 6,8, 0,8 Гц, 1H), 4,39-4,51 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,27-2,47 (m, 5H), 2,06-2,22 (m, 2H), 1,68-1,85 (m, 2H)	396

	446	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,32 (s, 2H), 7,64-7,47 (m, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,44 (t, <i>J</i> = 6,7, 1,3 Гц, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 2H).	394,5
	447	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,23 (s, 2H), 7,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 4,33-4,18 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).	495
	448	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12,87 (s, 1H), 8,87-8,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,06 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,58-6,55 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,35-4,30 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,93-1,66 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H).	483,3
	449	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,42-8,31 (m, 3H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 9,7, 2,4 Гц, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 3,9, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,9 Гц, 1H), 7,16-7,05 (m, 1H), 4,47 (p, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H),	395,5

		4,31-4,18 (m, 1H), 2,50-2,24 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 1H), 1,86-1,64 (m, 1H).	
	450	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,16-8,14 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,87-6,50 (m, 2H), 4,40-4,32 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H).	416,5
	451	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 2H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 4,41-4,34 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H).	
	452	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,39 (s, 2H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 4,47 (p, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,27-4,14 (m, 1H), 3,75 (t, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 2,93 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 3H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 5H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H).	399,3
	453	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (s, 2H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,40-4,30 (m,	

		1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,58 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 2H).	
	454	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,07 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 2H), 6,46-6,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 2H), 0,61-0,59 (m, 2H).	389,2
	455	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,14 (s, 2H), 7,93 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,61 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,46 (dt, $J=1,6$ Гц, 6,8 Гц, 1H), 4,531 (q, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 2H).	447,1
	456	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,84 (s, 1H), 8,25 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 3H), 7,47 (dd, $J=8,4$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,63 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,39-4,366 (m, 1H), 2,34-2,27 (m,	449,4

		2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H).	
	457	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,24 (s, 2H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, <i>J</i> = 10,0, 1,2 Гц, 1H), 6,51 (td, <i>J</i> = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H).	379,4
	458	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,64-6,58 (m, 2H), 6,47 (ddd, <i>J</i> = 11,0, 8,0, 5,0 Гц, 2H), 4,30 (dp, <i>J</i> = 25,7, 6,4 Гц, 2H), 2,32 (d, <i>J</i> = 15,9 Гц, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,99 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H)	394,4
	458A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,26-4,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 2H).	389

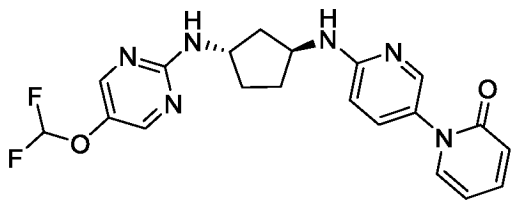
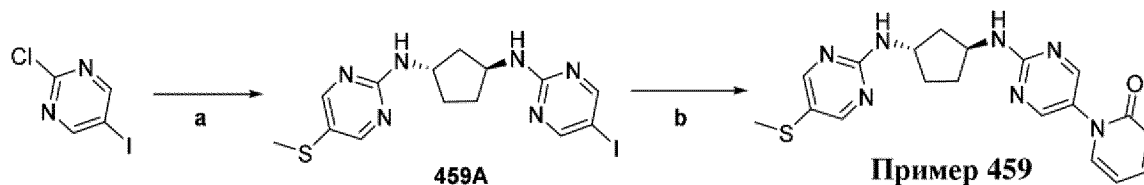
	458B	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,69 (t, <i>J</i> = 73,6 Гц, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 2H), 6,48-6,44 (m, 2H), 4,45-4,28 (m, 2H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 2H).	415,2
---	-------------	--	-------

Схема 75

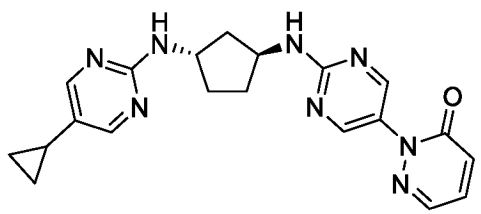


а) 131С, общая процедура 5; б) пиридин-2(1H)-он, общая процедура 1

1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиримидин-5-ил)пиридин-2(1H)-он (пример 459)

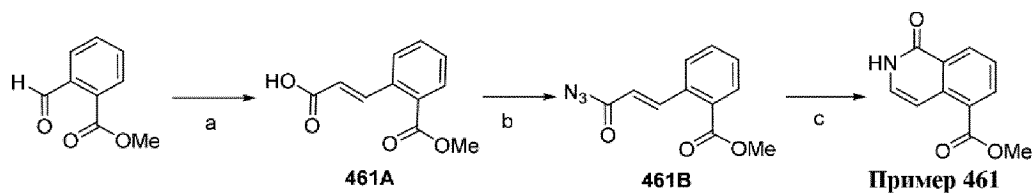
С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 5** и **общем способе 1**, из исходного материала, представляющего собой 2-хлор-5-йодпиримидин, получали указанное в заголовке соединение: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,41-8,40 (d, *J*= 2,4 Гц, 2H), 8,34 (s, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 6,63-6,61 (d, *J*= 8,8 Гц, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 2,40-2,39 (d, *J*= 1,2 Гц, 3H), 2,31-2,25 (m, 2H), 2,08-2,05 (t, *J*= 13,6 Гц, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	460	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 2H), 8,07 (s, 2H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,9 Гц, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,5 Гц, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 2,26 (td, <i>J</i> = 10,3,	391,3

		4,6 Гц, 2H), 2,01 (dt, $J=$ 11,3, 5,5 Гц, 2H), 1,75 (td, $J=$ 8,6, 4,5 Гц, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H).	
--	--	--	--

Схема 76



а) малоновая кислота, морфолин, пиридин, 100°C; б) DPPA, Et₃N, толуол, к. т.; в) дифенилметан, 80-240°C.

(Е)-3-(2-(Метоксикарбонил)фенил)акриловая кислота (461А)

Перемешивали смесь метил-2-формилбензоата (2,5 г, 15,23 ммоль, 1,0 экв.), малоновой кислоты (1,8 г, 17,67 ммоль и 1,16 экв.), морфолина (0,15 мл) и пиридина (4 мл) при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор выливали в смесь измельченного льда (50 г) и 35% водн. раствора HCl (25 мл). Осадок фильтровали, промывали водой (25 мл × 2). Затем белое твердое вещество перекристаллизовывали из метанола с получением соединения **461А** (2,0 г, выход 63,7%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (d, $J=$ 15,9 Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=$ 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,61-7,68 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 1H), 6,33 (d, $J=$ 15,9 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

(Е)-Метил-2-(3-азидо-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензоат (461В)

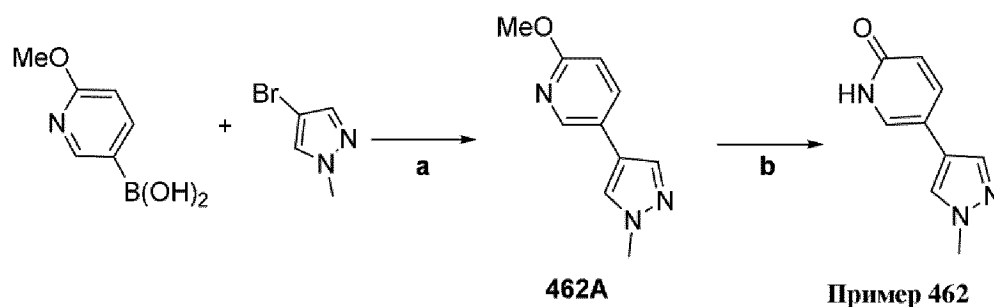
В раствор соединения **461А** (1,2 г, 5,82 ммоль, 1,0 экв.) и Et₃N (1,6 мл, 11,64 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли по каплям DPPA (1,2 мл, 5,53 ммоль, 0,95 экв.). Смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. Раствор концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 10:1) с получением соединения **461В** в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 74,6%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (d, $J=$ 15,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=$ 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,53-7,67 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 1H), 6,31 (d, $J=$ 15,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H).

Метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-карбоксилат (461)

Перемешивали раствор соединения **461В** (500 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в дифенилметане (3 мл) при 80°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем смесь продолжали перемешивать при 240°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры

смесь очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 2:1) с получением неочищенного продукта и дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 461** в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 6,8%): MS (ESI+) масса/заряд 204,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (br. s., 1H), 8,46 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,24-7,46 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

Схема 77



a) Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃, диоксан/H₂O, 110°C; b) HBr, EtOH, 80°C.

2-Метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин (462A)

Перемешивали суспензию (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (820 мг, 5,4 ммоль, 1,0 экв.), 4-бром-1-метил-1H-пиразола (1,04 г, 6,4 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (392,3 мг, 0,54 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (3,5 г, 10,8 ммоль, 2,0 экв.) в смеси диоксан/вода (40 мл/10 мл) при 110°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения **462A** (662,4 мг) в виде желтого твердого вещества: ESI (M+H)⁺ = 190,1.

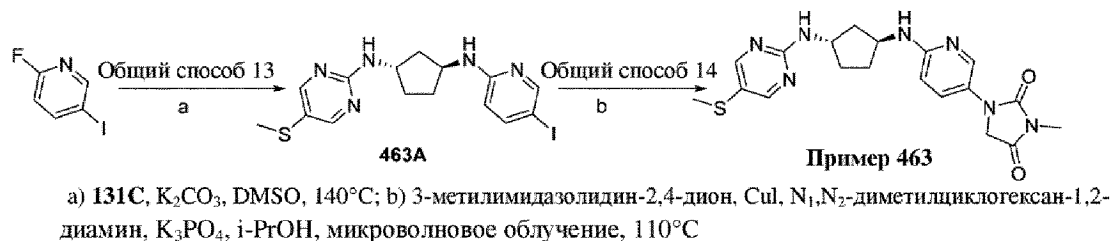
5-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил) пиридин-2(1H)-он (пример 462)

В раствор соединения **462A** (200 мг, 1,1 ммоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли раствор HBr (40% в H₂O, 2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подщелачивали путем добавления по каплям водного раствора NH₃. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM: MeOH: NH₄OH) = 10:1:0,1) с получением соединения из **примера 462** (120 мг) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,94 (dd, *J* = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,77

(d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J = 21,7, 9,3$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 176,1.

Схема 78



Общий способ 13

(1*S*,3*S*)-N¹-(5-йодпиридин-2-ил)-N³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин (**463A**)

Перемешивали суспензию соединения **131C** (150 мг, 0,669 ммоль, 1,0 экв.), 2-фтор-5-йодпиридина (178,9 мг, 0,802 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (277,2 мг, 2,006 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (5 мл) при 140°C в атмосфере N₂ в течение 16,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в глубоком вакууме. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1) с получением соединения **463A** (125,5 мг). ESI (M+H)⁺ = 428,1.

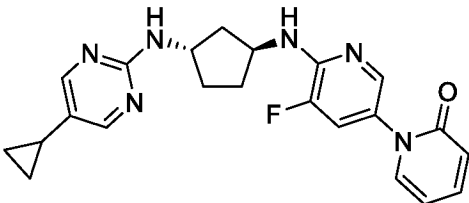
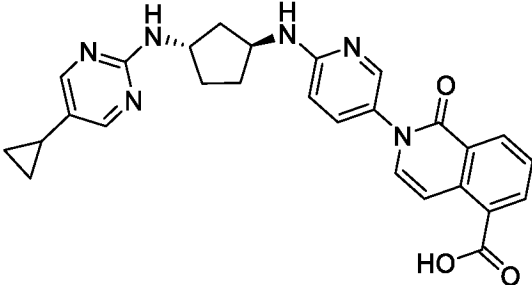
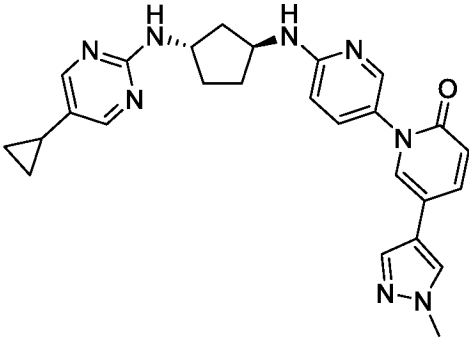
Общий способ 14

3-Метил-1-(6-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)имидазолидин-2,4-дион (**463**)

Продували суспензию соединения **463A** (65,5 мг, 0,153 ммоль, 1,0 экв.), 3-метилимидазолидин-2,4-диона (35,0 мг, 0,307 ммоль, 2,0 экв.), N₁,N₂-диметилциклогексан-1,2-диамина (10,9 мг, 0,077 ммоль, 0,5 экв.), CuI (14,6 мг, 0,077 ммоль, 0,5 экв.) и K₃PO₄ (97,6 мг, 0,460 ммоль, 3,0 экв.) в i-PrOH (3 мл) с помощью N₂. Реакционную смесь перемешивали при 110°C с помощью микроволнового облучения в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения из **примера 463** (20 мг) в виде белого порошка: ¹H ЯМР (400 МГц, TFA-*d*₄) δ 8,8 (brs, 2H), 8,40 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,25 (dd, $J = 9,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,23

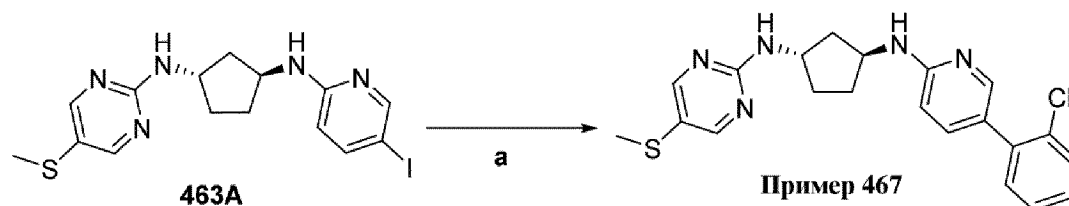
(d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,56-4,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,62-2,49 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H). ESI (M+H)⁺ = 414,3.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	464	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,31 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 11,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,47 (td, $J = 6,8, 1,3$ Гц, 1H), 4,58 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J = 13,0, 6,7$ Гц, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 2H), 0,78-0,67 (m, 2H).	407,5
	465	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 13,34 (br. s., 1H), 8,49 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,99-8,11 (m, 3H), 7,46-7,70 (m, 4H), 7,08 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,25-4,48 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 2H), 1,84-2,02 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 1H), 1,42-1,60 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 2H), 0,54-0,68 (m, 2H).	483,3
	466	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,30 (s, 2H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 3H), 7,75 (d, $J = 0,5$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Гц, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,49-2,28 (m, 2H),	469,3

		2,21 (dt, $J = 13,2, 6,7$ Гц, 2H), 1,86 (tt, $J = 7,9, 4,9$ Гц, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,76-0,62 (m, 2H).	
--	--	--	--

Схема 79

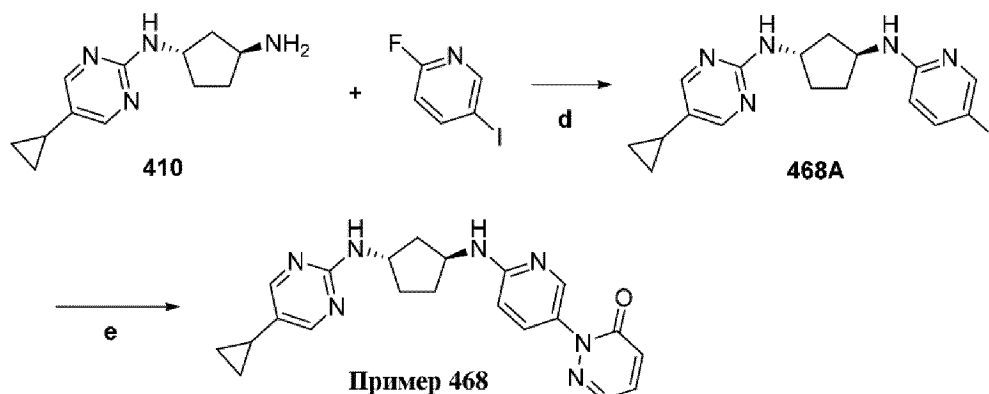


а) (2-хлорфенил)бороновая кислота, общая процедура 4

(1S,3S)-N¹-(5-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил)-N³-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин (пример 467)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 4**, из исходного материала, представляющего собой соединение **463A** и (2-хлорфенил)бороновую кислоту, получали указанное в заголовке соединение: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,20 (s, 1H), 8,53 (brs, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (dd, $J = 9,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 5,9, 3,4$ Гц, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,59 (brs, 1H), 4,24 (brs, 1H), 2,52-2,29 (m, 5H), 2,20 (ddt, $J = 20,7, 13,8, 7,0$ Гц, 2H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,74 (dt, $J = 13,0, 6,6$ Гц, 1H). ESI ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 412,3$.

Схема 80



d) общий способ 6;

e) пиридазин-3(2H)-он, CuI, (1S,2S)-N¹,N²-диметилциклогексан-1,2-диамин, K_2CO_3 , DMSO, 135°C

(1S,3S)-N¹-(5-Циклопропилпиримидин-2-ил)-N³-(5-йодпиридин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин (468A)

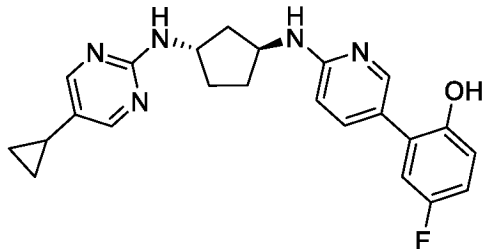
С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **425C** (44,5 г, 208,7 ммоль, 1,0 экв.), получали соединение **425D** (24,7 г) в виде бледного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+ = 422$.

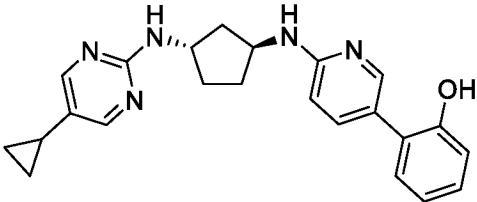
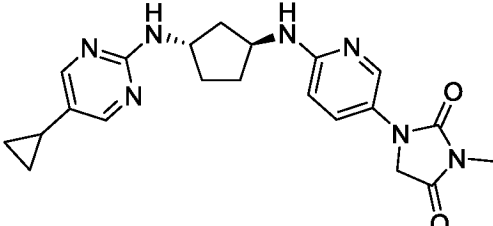
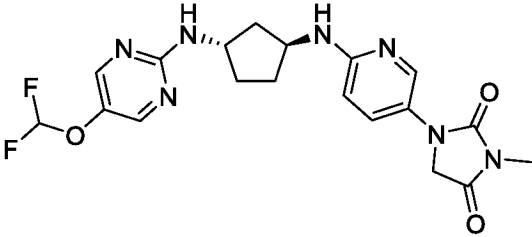
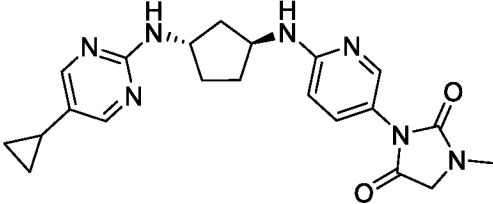
2-(6-(((1*S*,3*S*)-3-((5-Циклопропилпиримидин-2-

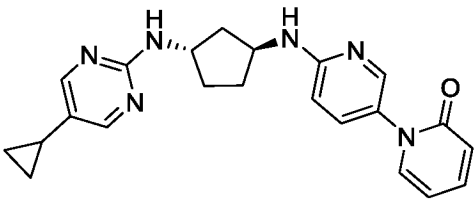
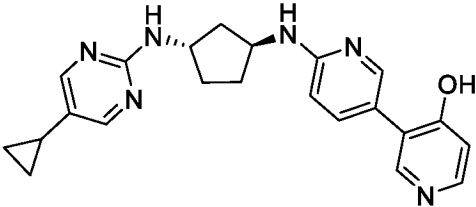
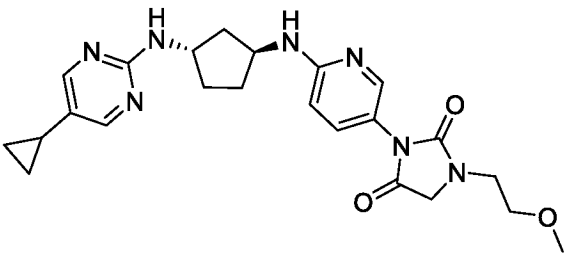
ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (пример 468)

В раствор соединения **468A** (18,7 г, 44,4 ммоль, 1,0 экв.), пиридазин-3(2*H*)-она (8,53 г, 88,8 ммоль, 2,0 экв.), (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-диметилциклогексан-1,2-диамина (1,26 г, 8,88 ммоль, 0,2 экв.) и CuI (0,85 г, 4,44 ммоль, 0,1 экв.) в DMSO (150 мл) добавляли K₂CO₃ (18,5 г, 133,2 ммоль, 3,0 экв.) и полученную систему перемешивали при 135°C в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (1 л), и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Фазу на основе этилацетата фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе DCM: MeOH = 100:1 – 50:1) с получением соединения из **примера 468** (25,3 г) в виде светло-желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,02 (dd, *J* = 3,9, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,4, 3,9 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,5, 1,6 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,66-0,54 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+ = 390$.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	469	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,8 Гц, 2H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,42-4,24 (m, 2H), 2,37-2,15 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,75 (ddd, <i>J</i> = 13,5, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,60 (dd, <i>J</i> = 12,7, 8,8 Гц, 2H), 0,96-0,	406,3

		85 (m, 2H), 0,60 (dt, $J=6,2, 4, 7$ Гц, 2H).	
	470	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,76 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,01 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,95 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,43 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 0,90 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,58 (d, $J=5,0$ Гц, 2H).	388,3
	471	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,09 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,32 (dd, $J=10,2, 5,3$ Гц, 2H), 1,72 (td, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 1,67-1,53 (m, 2H), 0,92 (dd, $J=13,2, 6,0$ Гц, 2H), 0,59 (q, $J=5,0$ Гц, 2H).	408,4
	472	¹ H ЯМР (400 МГц, TFA-d) δ 8,47 (t, $J=103,6$ Гц, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,61 (t, $J=70,1$ Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,39 (d, $J=18,4$ Гц, 2H), 1,93 (s, 2H).	434,3
	473	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,07 (s, 2H), 7,91 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,03-	408,4

		1,93 (m, 2H), 1,75 (ddd, $J=$ 17,0, 8,5, 5,2 Гц, 1H), 1,63-1,52 (m, 2H), 0,90 (ddd, $J=$ 12,8, 7,4, 4,1 Гц, 2H), 0,65-0,58 (m, 2H).	
	474	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,93 (s, 2H), 7,93 (d, $J=$ 0,4 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 2H), 2,00-1,97 (t, $J=$ 13,6 Гц, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 2H) 0,68-0,64 (m, 2H).	389
	475	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,39-8,39 (d, $J=$ 1,6 Гц, 1H), 8,15-8,12 (m, 4H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,09-7,06 (d, $J=$ 9,2 Гц, 1H), 6,61-6,59 (d, $J=$ 7,2 Гц, 1H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 3H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,64-0,60 (m, 2H).	391
	476	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 2H), 8,03 (d, $J=$ 2,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=$ 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, $J=$ 9,6 Гц, 1H), 4,50 (p, $J=$ 6,8 Гц, 1H), 4,27 (dd, $J=$ 12,4, 6,2 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,69-3,58 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,50-2,24 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,84 (tt, $J=$ 8,5, 5,2 Гц, 1H), 1,81-1,70 (m,	452,5

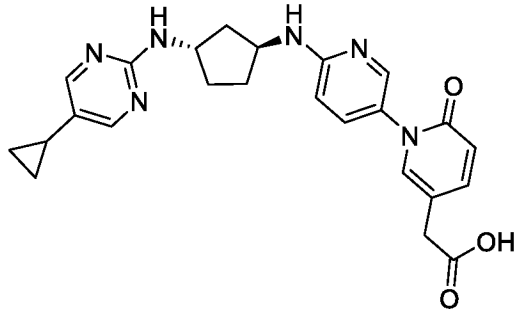
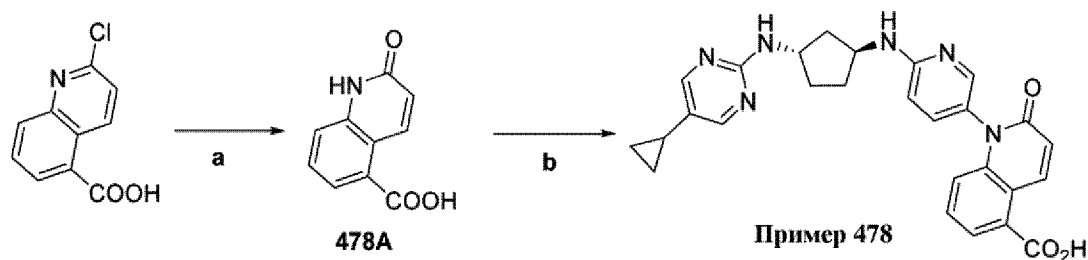
		2H), 1,05-0,93 (m, 2H), 0,77-0,60 (m, 2H).	
	477	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ : 8,15 (s, 2H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,79-7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,54-7,53 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,96-6,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,63-6,60 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 0,97-0,88 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H).	447,4

Схема 74



а) AcOH, H₂O, 130°C; б) CuI, K₂CO₃, хинолин-8-ол, DMSO, 120°C, микроволновое облучение

2-Оксо-1,2-дигидрохинолин-5-карбоновая кислота (478А)

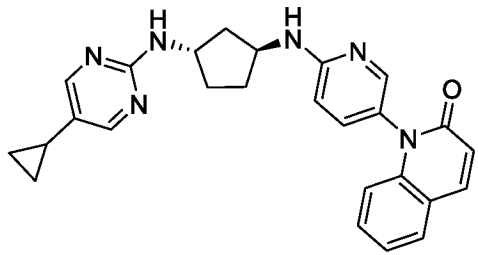
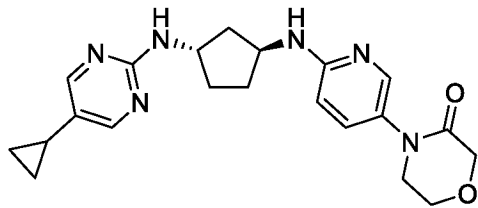
Перемешивали суспензию 2-хлорхинолин-5-карбоновой кислоты (300 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (5 мл) и H₂O (2 мл) при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Осадок собирали путем фильтрации и твердое вещество высушивали в вакууме с получением соединения **478А** (250 мг).

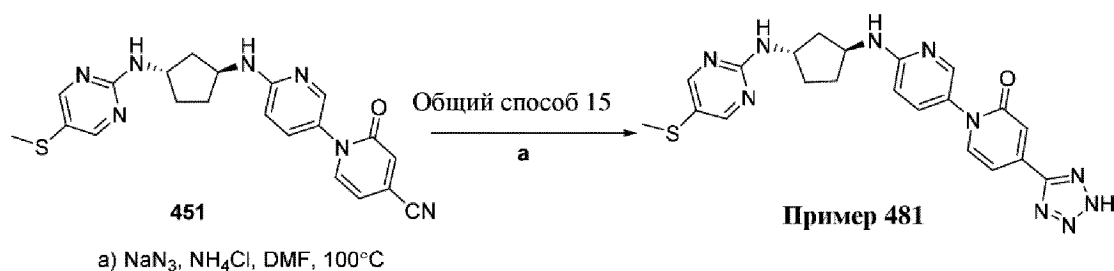
1-(6-(((1S,3S)-3-((5-Циклопропилпиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-карбоновая кислота (пример 478)

Продували суспензию соединения **478А** (18 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3S)-N1-(5-циклопропилпиримидин-2-ил)-N3-(5-йодпиридин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина (40 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), хинолин-8-ола (3 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), CuI (4 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), K₂CO₃ (20 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (3 мл) с помощью N₂. Затем реакционную смесь перемешивали при 120°C с помощью микроволнового

облучения в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разделяли между этилацетатом (5 мл) и водой (10 мл). После разделения водную фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 478** (4,7 мг): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,11 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,67-7,50 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 6,84 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,58-4,45 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 2,53-2,28 (m, 2H), 2,27-2,06 (m, 2H), 1,91-1,68 (m, 3H), 1,03-0,92 (m, 2H), 0,73-0,63 (d, $J=4,5$ Гц, 2H). ESI ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 483.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	^1H ЯМР	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
	479	^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,22 (s, 2H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,53 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 2,51-2,29 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,03-0,91 (m, 1H), 0,76-0,60 (m, 1H)	439
	480	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (s, 2H), 7,91 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=9,0, 2,6$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 3H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,63-0,56 (m, 2H).	395



Общий способ 15

6'-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-4-(2H-тетразол-5-ил)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (пример 481)

Перемешивали смесь соединения **451** (35 мг, 0,083 ммоль, 1,0 экв.), NH₄Cl (44 мг, 0,83 ммоль, 10,0 экв.) и NaN₃ (54 мг, 0,83 ммоль, 10,0 экв.) в DMF (2 мл) при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 481** (13 мг, 33,7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,37 (s, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,1 Гц, 9,6 Гц, 1H), 7,83 (dd, *J* = 0,4 Гц, 7,2 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,10 – 7,15 (m, 2H), 4,46 – 4,50 (m, 1H), 4,27 – 4,31 (m, 1H), 2,43 – 2,43 (m, 5H), 2,11 – 2,18 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 463,4.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	482	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8,28 (s, 2H), 8,14 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 3H), 0,99-0,97 (m, 2H), 0,72-0,689 (m, 2H).	457,5

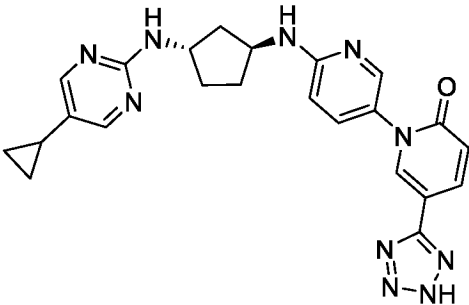
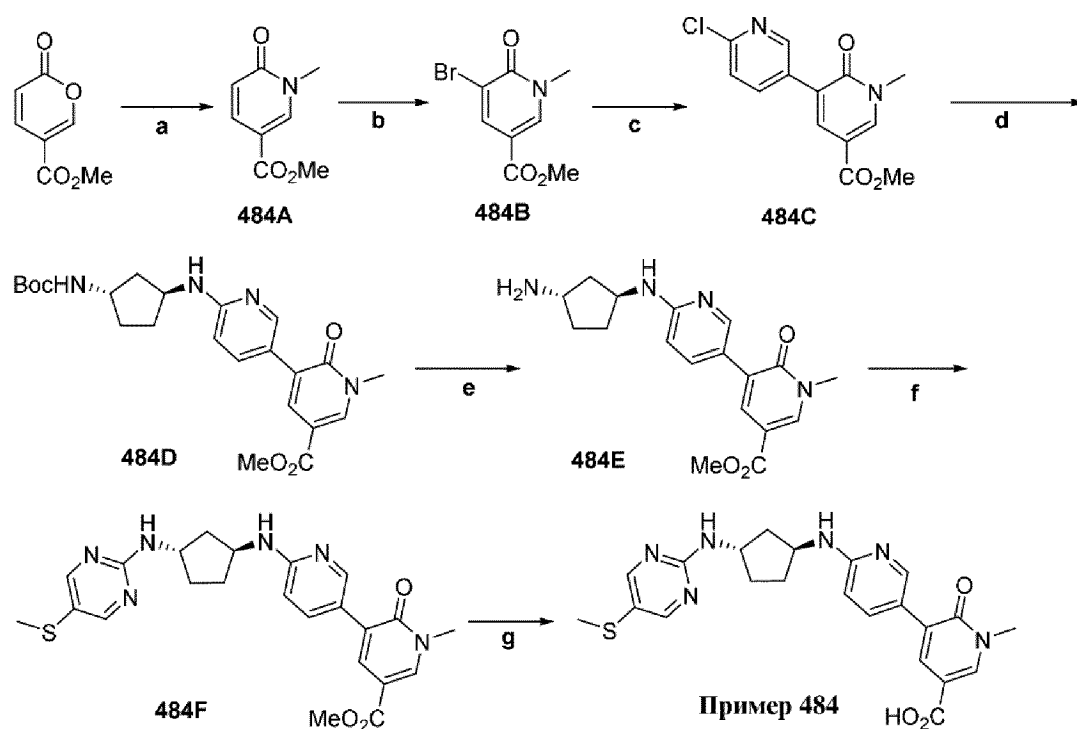
	483	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,42 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,17-8,14 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 0,8, 9,6 Гц, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,01-0,96 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H).	457,4
---	-----	---	-------

Схема 76



a) MeNH₂, EtOH, 60°C; b) NBS, HOAc, 80°C; c) (6-хлорпиридин-3-ил)бороновая кислота, **общая процедура 4**; d) трет-бутил-((1S, 3S)-3-аминоциклопентил)карбамат, **общая процедура 2**; e) TFA, DCM; f) 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, **общая процедура 6**; g) **общая процедура 7**.

Метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (484A)

Перемешивали раствор метил-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксилата (3 г, 19,465 ммоль, 1,0 экв.) и метиламина (33% в EtOH, 1,904 г, 20,439 ммоль, 1,05 экв.) в EtOH (10 мл) при 60°C в течение 18 ч. в закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок

очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 1:2) с получением соединения **484А** (393,6 мг) в виде желтого твердого вещества. ESI (M+H)⁺ = 168,1.

Метил-5-бром-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (484В)

Перемешивали раствор соединения **484А** (393,6 мг, 2,355 ммоль, 1 экв.) и NBS (628,6 мг, 3,532 ммоль, 1,5 экв.) в AcOH (16 мл) при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 1:1) с получением соединения **484В** (377,3 мг) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 246,0.

Метил-6'-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (484С)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **484В** и (6-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту, получали соединение **484С**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). ESI (M+H)⁺ = 279,2.

Метил-6'-(((1S,3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (484D)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **484С** и трет-бутил-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)карбамат, получали соединение **484D**: ESI (M+H) = 443,3.

Метил-6'-(((1S,3S)-3-аминоциклопентил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (484Е)

В раствор соединения **484D** (35 мг) в DCM (1 мл) добавляли по каплям TFA (1 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем концентрировали при пониженном давлении. Осадок растворяли в MeOH с последующим добавлением ионообменных смол (ОН⁻-форма Ambersep® 900) с регулированием уровня pH до 8. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **484Е** (27 мг) в виде желтого масла.

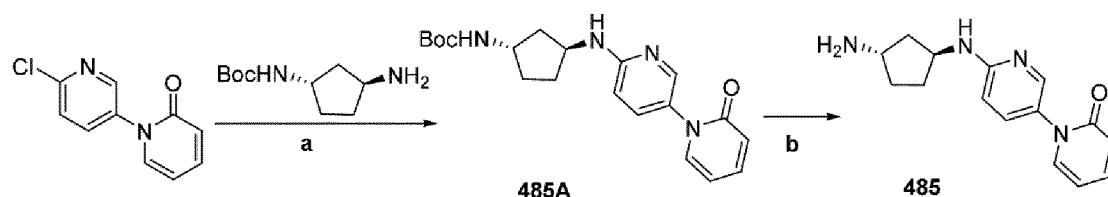
Метил-1-метил-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (484F)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **484E** и 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, получали соединение **484F**: ESI (M+H)⁺ = 467,2.

1-Метил-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоновая кислота (пример 484)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **484F**, получали соединение из **примера 484**: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (dd, J= 14,0, 2,1 Гц, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,25 (dd, J= 10,7, 2,2 Гц, 2H), 7,10 (d, J= 9,5 Гц, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,35 (d, J= 7,6 Гц, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 2H). ESI (M+H)⁺ = 453,3.

Схема 77



а) общая процедура 2; б) общая процедура 6

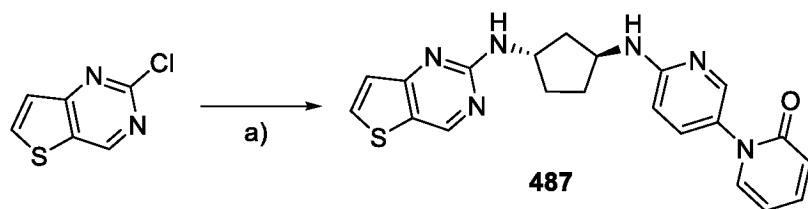
6'-(((1S,3S)-3-Аминоциклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (485)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 2** и **общей процедуре 6**, из исходного материала, представляющего собой 6'-хлор-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он, получали соединение **485**: масса/заряд 271,0 [M+H]⁺.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	486		271,1

Схема 78



a) DIPEA, DMA, 150°C

6'-(((1*S*,3*S*)-3-(Тиено[3,2-*d*]пиримидин-2-иламино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (487)

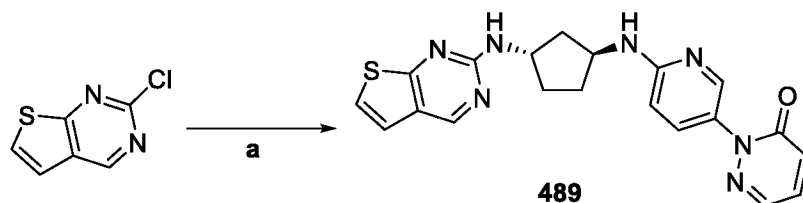
Перемешивали раствор соединения **485** (150 мг, 0,405 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (260 мг, 2,0 ммоль, 5,0 экв.) и 2-хлортиено[3,2-*d*]пиримидина (69 мг, 0,405 ммоль, 1,0 экв.) в DMA (2 мл) при 150°C в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (2 × 10 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (4 × 20 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **487** (12 мг) в виде белого твердого вещества: LCMS масса/заряд 405 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,73 (brs, 1H), 10,21 (brs, 1H), 9,03 (brs, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,92 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,54-7,43 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,69 (dd, *J* = 9,3, 1,2 Гц, 1H), 6,38-6,29 (m, 1H), 4,81-4,59 (m, 1H), 4,53-4,25 (m, 1H), 2,52-2,31 (m, 3H), 2,08 (dt, *J* = 14,3, 7,8 Гц, 1H), 1,98-1,77 (m, 2H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	488	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 2,7, 0,7 Гц, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, <i>J</i> = 3,0, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (ddd, <i>J</i> = 9,5, 4,2, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,49 (p, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 4,36 (p, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,12-	406,1

		1,98 (m, 2H), 1,63 (ddt, $J=$ 15,5, 9,8, 5,0 Гц, 2H).	
--	--	---	--

Схема 79



а) **486** DIPEA, DMSO 100°C

2-(6-(((1S,3S)-3-(Тиено[2,3-d]пиримидин-2-иламино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он (489)

Перемешивали раствор соединения **486** (50 мг, 0,18 ммоль), 5-хлортиазоло[4,5-d]пиримидина (30,5 мг, 0,18 ммоль), DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль) в DMSO (5 мл) при 100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ЕА и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью препаративной TLC и препаративной HPLC с получением 2,6 мг соединения **489** (2,3 мг): ESI (M+H)⁺ = 406,48; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,39 (d, $J=$ 2,2 Гц, 1H), 8,22 (d, $J=$ 9,7 Гц, 1H), 8,10 (d, $J=$ 3,8, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=$ 9,5, 3,9 Гц, 1H), 7,22 (d, $J=$ 6,0 Гц, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 4,67-4,48 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 2,52-2,31 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 2H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	490	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,80 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,09 (dd, $J=$ 3,9, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=$ 9,5, 3,9 Гц, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,52-2,30 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).	420,5

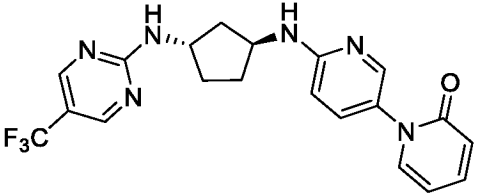
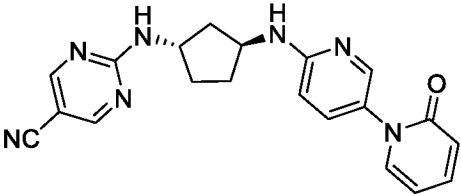
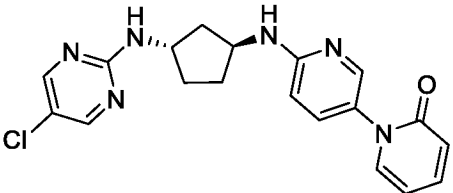
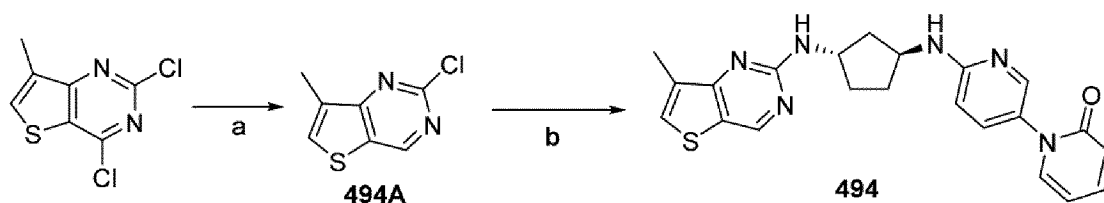
	491	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,49 (s, 2H), 7,95-7,74 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, J= 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,60-6,63 (m, 2H), 6,44-6,48 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H).	417,3
	492	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94 (dd, J= 0,4, 2,8 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 6,62-6,60 (m, 2H), 6,48-6,44 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,05-1,77 (m, 2H), 1,62-1,66 (m, 2H).	374,2
	493	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (s, 2H), 7,93 (dd, J= 0,4, 2,8 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, J= 2,8, 9,2 Гц, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,48-6,44 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H).	383,3

Схема 80



a) H₂, Pd(OH)₂, NaOAc, EA/*i*-PrOH, к. т.; b) K₂CO₃, DMSO, 140°C

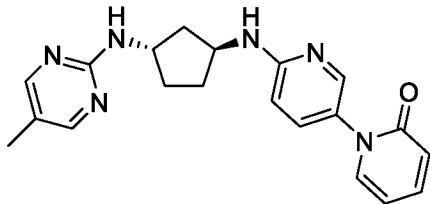
2-Хлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидин (494A)

Перемешивали суспензию 2,4-дихлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидина (500 мг, 2,3 ммоль, 1 экв.), Pd(OH)₂ (20% на угле, 200 мг, 0,14 ммоль, 0,55 экв.) и NaOAc (400 мг, 4,8 ммоль, 2,0 экв.) в EA (8 мл) и i-PrOH (1 мл) в аппарате Парра в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм) в течение 18 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 4:1) с получением соединения **494A** (320 мг) в виде белого порошка. ESI (M+H)⁺ = 185,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 7,73 (q, J = 1,1 Гц, 1H), 2,51 (d, J = 1,2 Гц, 3H).

6'-(((1S,3S)-3-((7-Метилтиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (494)

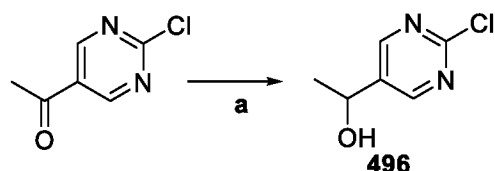
Перемешивали суспензию соединения **494A** (28,45 мг, 0,1541 ммоль, 1,0 экв.), соединения **485** (50 мг, 0,185 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (63,9 мг, 0,462 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (5 мл) при 140°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения **494** (10,4 мг) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 6,8, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (ddd, J = 9,0, 6,6, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,27 (td, J = 6,7, 1,3 Гц, 1H), 4,52-4,39 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 2,27 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 2,16 (dd, J = 9,8, 5,4 Гц, 2H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,63-1,47 (m, 1H). ESI (M+H)⁺ = 419,3.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	495	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,53 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,56 (brs, 2H), 7,91 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,24 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,32 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,42-4,25 (m, 1H),	363,4

		2,48-2,28 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J=12,5$, 11,1, 7,0 Гц, 1H).	
--	--	--	--

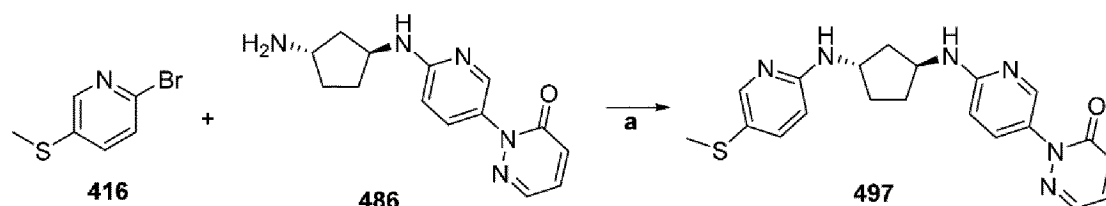
Схема 81

а) NaBH_4 , MeOH, 0°C,

1-(2-Хлорпиримидин-5-ил)этан-1-ол (496)

В раствор 1-(2-хлорпиримидин-5-ил)этан-1-она (500 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH_4 (240 мг, 6,4 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч. в вышеуказанную смесь добавляли воду (5 мл) с гашением реакции. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от гексан:этилацетат = 5:1 до этилацетата) с получением соединения **496** в виде бледного твердого вещества (100 мг). ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 159,1$.

Схема 82



а) общая процедура 2

2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиридин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он (497)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 2**, из исходного материала, представляющего собой соединения **416** и **486**, получали соединение **497**: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J=9,6$, 2,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=3,8$, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=9,4$, 2,2 Гц, 1H), 7,63 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=9,5$, 3,9 Гц, 1H), 7,00 (ddd, $J=9,6$, 6,5, 5,0 Гц, 3H), 4,37-4,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,17 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H). ESI $(\text{M}+\text{H})^+ = 395,3$.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

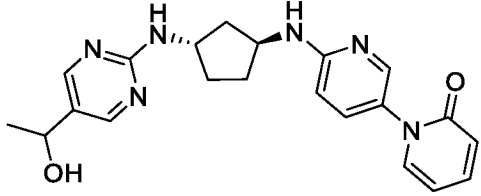
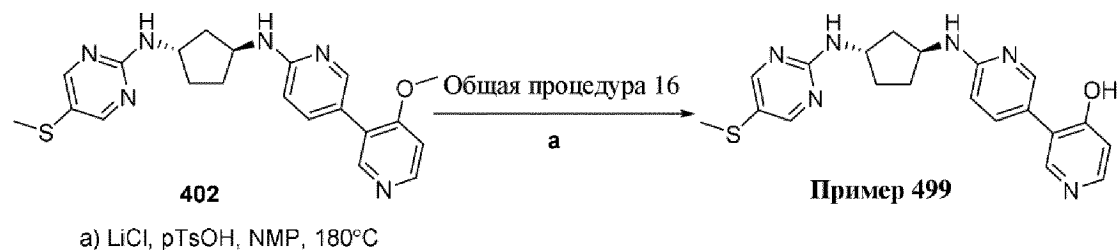
Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	498	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,27 (s, 2H), 7,59 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 6,61 (d, J= 9 Гц, 2H), 6,64 (m, 1H), 4,72 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,37 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,43 (d, J= 10 Гц, 3H).	393,2

Схема 83



Общая процедура 16

6'-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-[3,3'-бипиридин]-4-ол (пример 499)

В раствор соединения **402** (40 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в NMP (3 мл) добавляли LiCl (42 мг, 1 ммоль, 10 экв.) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (172 мг, 1 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 180°C в течение 4 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (10 мл) и затем подщелачивали с насыщ. раствором NaHCO₃ до pH= 10. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 6), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из **примера 499** (10 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества: LCMS [M+H]⁺= 395; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,33 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H).

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующий пример.

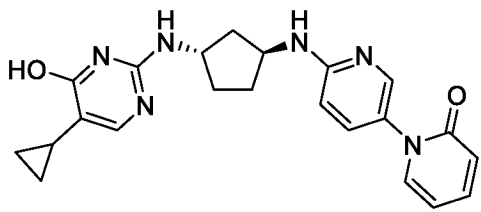
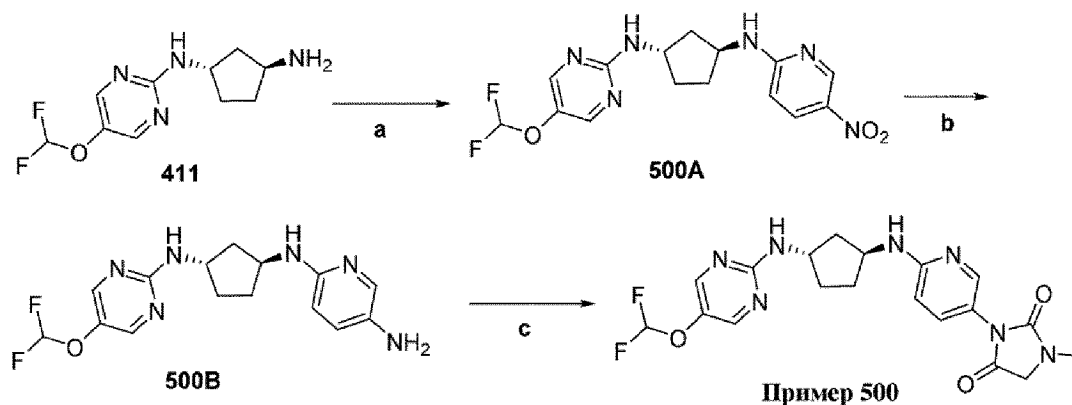
Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	499A	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,94 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,65-6,55 (m, 2H), 6,46 (td, J = 6,8, 1,3 Гц, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,98 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,68-1,49 (m, 3H), 0,84-0,73 (m, 2H), 0,49 (s, 2H).	405

Схема 84



а) 2-хлор-5-нитропиридин, K₂CO₃, DMF, 80°C; б) H₂, 10% Pd/C, к. т.; в) 1) 4-нитрофенилхлорформат, DIPEA, CH₃CN; 2) гидрохлорид метилглицината, DIPEA, к. т.

(1S,3S)-N¹-(5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)-N3-(5-нитропиридин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин (500A)

Перемешивали суспензию соединения **411** (43 г, 176 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлор-5-нитропиридина (27,9 г, 176 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (48,6 г, 382 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (500 мл) при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разделяли между ЕА (400 мл) и водой (400 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью ЕА (300 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (400 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 3:1) с получением соединения **500A** (52 г).

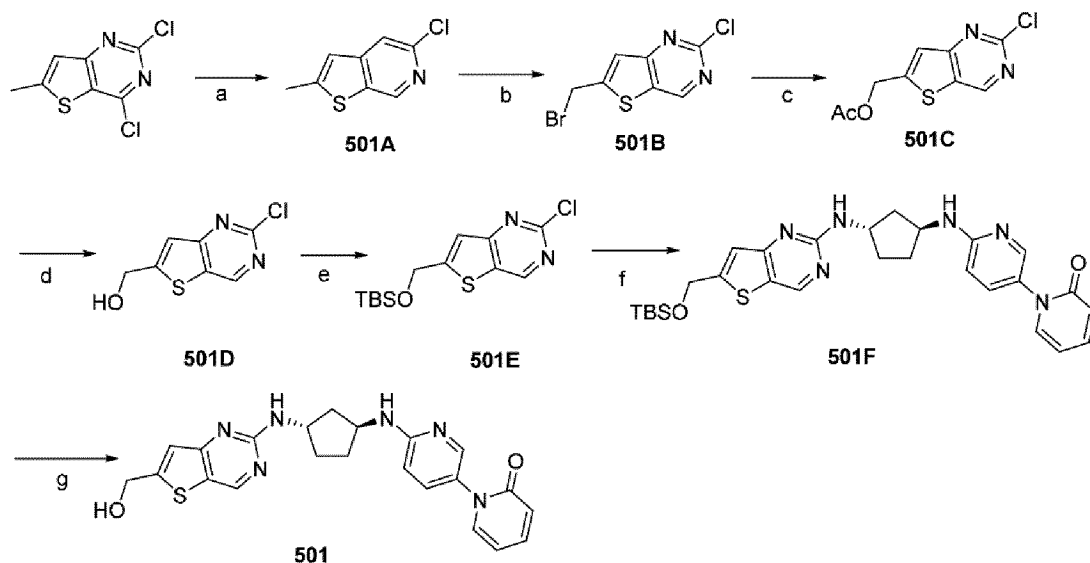
N²-((1S,3S)-3-((5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)пиридин-2,5-диамин (500B)

В раствор соединения **500A** (45 г, 123 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (450 мл) добавляли 10% Pd/C (4,5 г). Затем реакционную смесь три раза дегазировали с помощью H₂ и перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с удалением растворителя и осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA: MeOH = 30:1) с получением соединения **500B** (31 г).

3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)-1-метилимидазолидин-2,4-дион (пример 500)

Перемешивали раствор соединения **500B** (27,2 г, 81 ммоль, 1,0 экв.) и 4-нитрофенилхлорформиата (16,3 г, 81 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (280 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли гидрохлорид метилметилглицината (11,8 г, 84 ммоль, 1,1 экв.) и DIPEA (31,3 г, 24,2 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с удалением большей части растворителя и осадок разделяли между DCM (70 мл) и водой (70 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали. Полученный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 40:1) с получением неочищенного продукта в виде взвеси. Соединение дополнительно очищали путем растирания со смесью PE/EA (4:1, 40 мл) и обесцвечивали с помощью активированного угля в MeOH с получением соединения из **примера 500** (25 г): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,91 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,93-6,43 (m, 2H), 4,47-4,25 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,12-1,87 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 2H).

Схема 85



a) Zn, AcOH, MeOH, b) NBS, AIBN, CCl₄, c) AcOCs, DMF, d) K₂CO₃, DMF, e) TBSCl, Et₃N, DMF
f) 485, общая процедура 5; g) TBAF

2-Хлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидин (501A)

Перемешивали раствор 2,4-дихлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидина (1,5 г, 6,85 ммоль, 1,0 экв.), цинка (1,8 г, 27,39 ммоль, 4,0 экв.) и уксусной кислоты (2,4 мл, 41,08 ммоль, 6,0 экв.) в метаноле (30 мл) при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (30 мл × 2). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) с получением соединения **501A** (620 мг, выход 47,6%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI⁺) масса/заряд 185,0 (M+H)⁺.

6-(Бромметил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин (501B)

Нагревали с обратным холодильником раствор соединения **501A** (600 мг, 3,25 ммоль, 1,0 экв.), N-бромсукцинимид (694,0 мг, 3,90 ммоль, 1,2 экв.) и AIBN (26,7 мг, 0,16 ммоль, 0,05 экв.) в тетрахлориде углерода (20 мл) в закрытой пробирке в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) с получением соединения **501B** (614 мг, выход 71,2%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI⁺) масса/заряд 262,9 (M+H)⁺.

(2-хлортиено-[3,2-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (501C)

Перемешивали раствор соединения **501B** (600 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и ацетата цезия (2,2 г, 11,4 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (15 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин.

Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (80 мл) и соевым раствором (60 мл), высушивали над Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонок (петролейный эфир:EtOAc = 4:1) с получением соединения **501C** (373 мг, выход 67,5%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) масса/заряд 243,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 7,39-7,52 (m, 1H), 5,43 (d, J= 0,9 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H).

(2-Хлортиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метанол (501D)

Перемешивали раствор соединения **501C** (160 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (136,7 мг, 0,99 ммоль, 1,5 экв.) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью флэш-колонок (петролейный эфир: EtOAc = 1:1) с получением соединения **501D** (100 мг, выход 75,8%) в виде белого твердого вещества: MS (ESI+) масса/заряд 201,0 (M+H)⁺.

6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-хлортиено[3,2-d]пиримидин (501E)

Охлаждали раствор соединения **501D** (100 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) до 0°C. Добавляли TBSCl (97,6 мг, 0,65 ммоль, 1,3 экв.) с последующим добавлением триэтиламина (0,14 мл, 1,00 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (60 мл) и соевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонок (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) с получением соединения **501E** (126 мг, выход 80,5%) в виде белого твердого вещества: MS (ESI+) масса/заряд 315,2 (M+H)⁺.

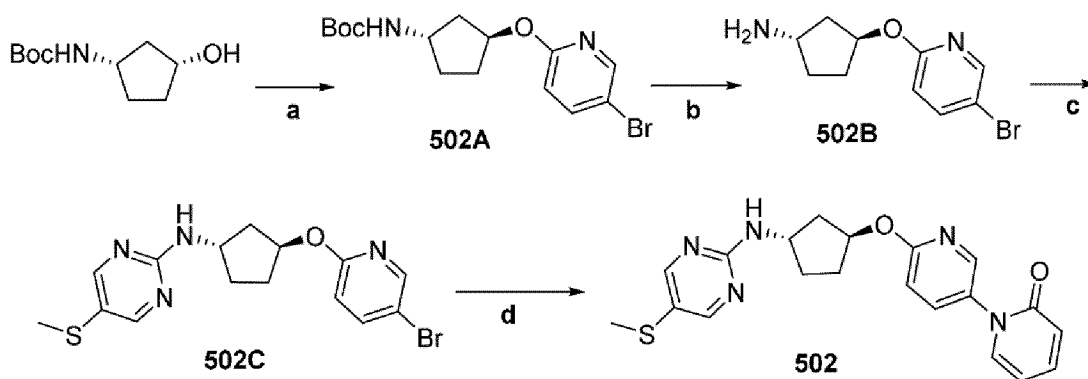
6'-(((1S,3S)-3-(((6-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (501F)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 5**, из исходного материала, представляющего собой соединения **501E** и **485**, получали соединение **501F**.

6'-(((1S,3S)-3-((6-(Гидроксиметил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (501)

Добавляли TBAF (3 мл) в раствор соединения **501F** (неочищенное, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 2), высушивали над Na₂SO₄. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки на силикагеле (DCM: MeOH = 15:1) с получением неочищенного соединения, которое дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением чистого соединения **501** (2,3 мг, выход 3,3% за две стадии) в виде белого твердого вещества: MS (ESI⁺) масса/заряд 435,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,61 (m, 2H), 7,06 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,55 (dt, J = 9,1, 1,0 Гц, 1H), 6,41 (td, J = 6,8, 1,3 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 4,50 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,17-4,28 (m, 1H), 2,22-2,39 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H).

Схема 86



a) 5-бромпиридин-2-ол, PPh₃, DEAD, THF, 0°C; b) общая процедура 6 3) общая процедура 5; d) пиридин-2(1H)-он, общая процедура 14.

трет-Бутил-((1S,3S)-3-((5-бромпиридин-2-ил)окси)циклопентил)карбамат (**502A**)

В холодный (0°C) раствор трет-бутил-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)карбамата (865 мг, 4,3 ммоль, 1,5 экв.) и 5-бромпиридин-2-ола (500 мг, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли PPh₃ (1,884 г, 7,2 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением по каплям DEAD (1,04 мл, 7,2 ммоль, 2,5 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь разделяли между EA и водой. Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 5:1) с получением соединения **502A** (1,02 г) в виде белого твердого вещества: ESI (M+H)⁺ = 357,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 13,9, 7,8, 6,1 Гц,

1H), 6,58 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,20 (tt, $J = 12,3, 6,3$ Гц, 3H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 1,44 (s, 9H).

(1S,3S)-3-((5-Бромпиридин-2-ил)окси)циклопентан-1-амин (502B)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 6**, из исходного материала, представляющего собой соединение **502A**, получали соединение **502B** в виде желтого масла.

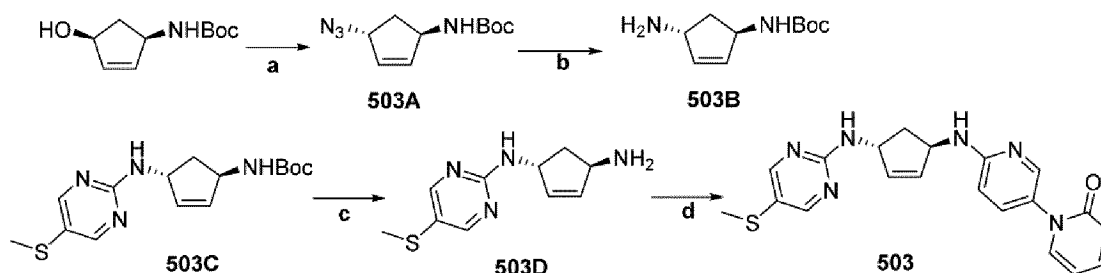
N-((1S,3S)-3-((5-Бромпиридин-2-ил)окси)циклопентил)-5-(метилтио)пиримидин-2-амин (502C)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 5**, из исходного материала, представляющего собой соединение **502B** и 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, получали соединение **502C** в виде желтого твердого вещества: ESI $(M+H)^+ = 381,1$.

6'-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)окси)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (502)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 14** из исходного материала, представляющего собой соединение **502** и пиридин-2(1H)-он, получали соединение **502**, белое твердое вещество: ESI $(M+H)^+ = 396,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (s, 2H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 8,8, 0,5$ Гц, 1H), 6,63 (dt, $J = 8,9, 1,1$ Гц, 1H), 6,49 (td, $J = 6,8, 1,3$ Гц, 1H), 5,61-5,53 (m, 1H), 4,51 (p, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,91 (tdd, $J = 10,0, 7,7, 2,7$ Гц, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H).

Схема 87



a) DPPA, DBU, к. т.; b) PPh_3 , H_2O , THF, 50°C ; c) общая процедура 5; d) общая процедура 6; e) общая процедура 2.

трет-Бутил-((1R,4R)-4-азидоциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (503A)

В раствор трет-бутил-((1*R*,4*S*)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)карбамата (200 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли DPPA (414 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и DBU (230 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и затем перемешивали в течение 2 дней. Добавляли воду (10 мл) в вышеуказанный раствор, который затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе PE: EA = 5:1, с получением соединения **503A** (200 мг, 89%) в виде белого твердого вещества.

трет-Бутил-((1*R*,4*R*)-4-аминоциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (503B)

В раствор соединения **503A** (200 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF: H₂O = 4: 1 (10 мл) добавляли PPh₃ (234 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, с элюированием в системе DCM: MeOH = 20:1 – 3:1, с получением соединения **503B** (100 мг, 57%) в виде полутвердого вещества.

трет-Бутил-((1*R*,4*R*)-4-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопент-2-ен-1-ил)карбамат (503C)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 5**, из исходного материала, представляющего собой соединение **503B** и 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, получали соединение **503C** в виде коричневого твердого вещества.

(1*R*,3*R*)-N1-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)циклопент-4-ен-1,3-диамин (503D)

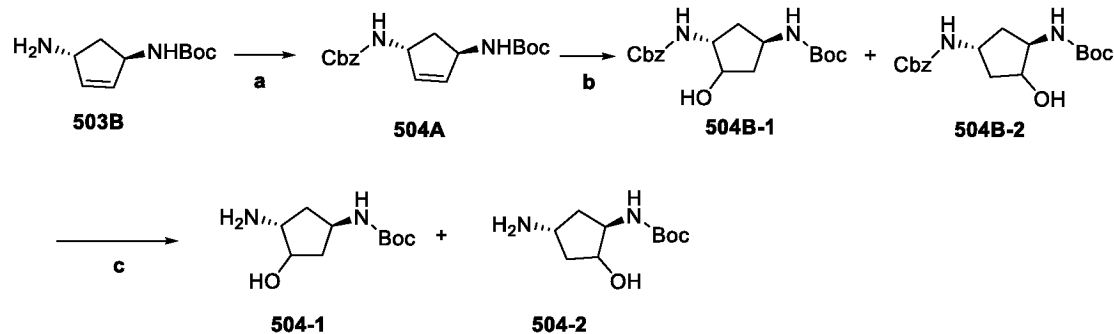
С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 6**, из исходного материала, представляющего собой соединение **503C**, получали соединение **503D** в виде коричневого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

6'-(((1*R*,4*R*)-4-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопент-2-ен-1-ил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (503)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 2**, из исходного материала, представляющего собой **503D**, получали соединение **503** в виде грязно-белого твердого вещества: LCMS [M+H]⁺ = 393; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34

(s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,50-6,46 (m, 1H), 6,02-6,00 (m, 2H), 5,20-5,15 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H).

Схема 88



a) Cbz-Cl, Na₂CO₃, THF, H₂O; b) BH₃, THF, H₂O₂, NaOH; c) Pd(OH)₂/C, MeOH.

Бензил-трет-бутил-((1R,3R)-циклопент-4-ен-1,3-диил)дикарбамат (504A)

В раствор соединения **503B** (0,5 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,65 г, 5,8 ммоль, 2,5 экв.) и Cbz-Cl (510 мг, 3,0 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан: этилацетат = 5:1) с получением соединения **504A** (566 мг) в виде бледного твердого вещества. ESI [M+H]⁺ = 333.

Бензил-трет-бутил-((1R,3R)-4-гидроксициклопентан-1,3-диил)дикарбамат (504B-1) и бензил-трет-бутил-((1R,3R)-4-гидроксициклопентан-1,3-диил)дикарбамат (504B-2)

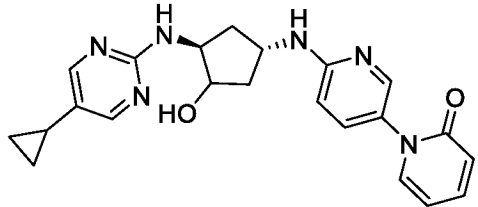
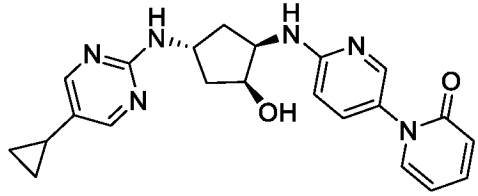
В раствор соединения **504A** (524 мг, 1,7 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли BH₃·THF (1 н., 7,8 мл, 7,8 ммоль, 4,5 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли H₂O (7,5 мл) и NaOH (3 М, 12 мл) с последующим добавлением H₂O₂ (30%, 20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 10 мин., затем добавляли EtOH (7,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После выливания в воду (20 мл) смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл × 6). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Органическую фазу отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок

очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат = 10:1 – 1:2) с получением указанных в заголовке соединений (в общем 566 мг) в виде бледного твердого вещества: ESI $[M+H]^+ = 351$.

трет-Бутил-((1R,3R)-3-амино-4-гидроксициклопентил)карбамат (504-1) и трет-бутил-((1R,4R)-4-амино-2-гидроксициклопентил)карбамат (504-2)

Перемешивали 360 мг исходного материала (1,1 ммоль, 1 экв.) в MeOH (25 мл) с Pd(OH)₂ (100 мг) в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 19 ч. Катализатор удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного твердого вещества. Выход: 200 мг. ESI $[M+H]^+ = 217$.

С применением процедур, описанных выше, синтезировали следующие примеры.

Структура	Пр. №	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	505	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,10 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,45 (dd, J= 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,62 (dd, J= 9,0, 3,0 Гц, 2H), 6,46 (t, J= 6,7 Гц, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,65-2,47 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 0,98-0,78 (m, 2H), 0,66-0,51 (m, 2H).	405,2
	506	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13-8,04 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 1H), 6,74-6,56 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,16-3,96 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H), 0,97-0,84 (m, 2H), 0,67-0,54 (m, 2H).	405,2

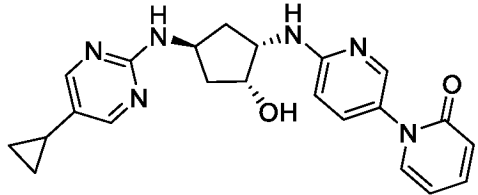
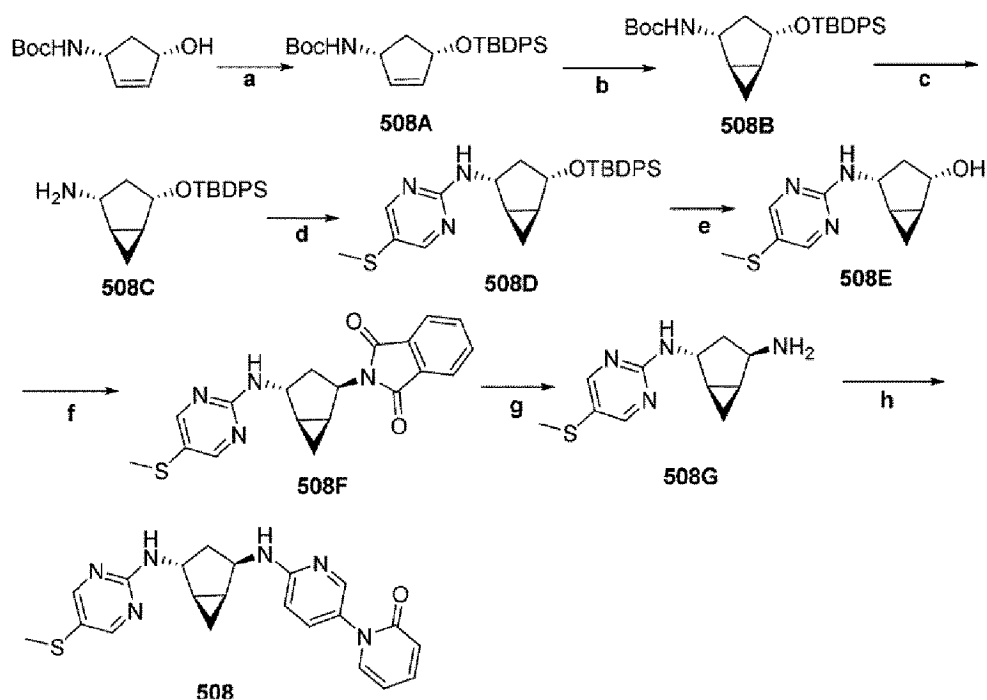
	507	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,10-8,04 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 6,79-6,56 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H), 0,97-0,80 (m, 2H), 0,68-0,49 (m, 2H).
---	------------	---

Схема 89



а) TBDPSCl, имидазол, DMF, к. т.; Et₃N, CH₂I₂, DCM, от -15 до 0°C; с) TFA, DCM, к. т.; d) **общая процедура 5**; е) пиридин HF, THF, к. т.; f) изоиндолин-1,3-дион, PPh₃, DEAD, THF, к. т.; g) гидрат гидразина, EtOH, к. т.; h) **общая процедура 2**.

трет-Бутил-((1R,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопент-2-ен-1-ил)карбамат (508A)

В холодный (0°C) раствор трет-бутил-((1R,4S)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)карбамата (500 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) и имидазола (342 мг, 5,0 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли по каплям TBDPSCl (0,85 мл, 3 ммоль, 1,3 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч., при этом обеспечивали повышение температуры до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EA и водой. Отделенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 40\% - 90\%$) с получением соединения **508A** (869,2 мг) в виде прозрачного масла: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,65 (dd, $J = 6,8, 1,0$ Гц, 4H), 7,53-7,41 (m, 6H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,67 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,25 (dd, $J = 14,6, 7,2$ Гц, 1H), 3,20 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 2,53 (dt, $J = 3,6, 1,8$ Гц, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,03 (s, 9H).

трет-Бутил-((1R,2R,4S,5S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбамат (508B)

В холодный (-15°C) раствор Et_2Zn (4,6 мл, 4,6 ммоль, 3,0 экв.) в сухом DCM (5 мл) добавляли по каплям диодметан (0,74 мл, 9,2 ммоль, 6 экв.) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 10 минут до образования белого осадка. Затем в реакционную смесь добавляли по каплям **508A** (670 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл). Перемешивание продолжали в течение 22 ч., при этом обеспечивали постепенное нагревание до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и затем ее разделяли между DCM и водой. Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением соединения **508B** (280 мг) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75-7,59 (m, 4H), 7,47-7,30 (m, 6H), 4,66-4,50 (m, 1H), 4,39 (td, $J = 8,0, 4,8$ Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 7,8$ Гц, 9H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 5,7$ Гц, 9H), 0,83 (dt, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 1H), 0,46-0,33 (m, 1H).

(1R,2R,4S,5S)-4-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-2-амин (508C)

В раствор соединения **508B** (230 мг) в DCM (3 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Осадок повторно растворяли в MeOH и уровень pH повышали до 8 путем добавления ионообменных смол. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **508C** (189,2 мг) в виде желтого масла.

N-((1R,2R,4S,5S)-4-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)бицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-5-(метилтио)пиримидин-2-амин (508D)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 5**, из исходного материала, представляющего собой соединение **504C** и 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, получали соединение **504D** в виде коричневого масла.

(1S,2S,4R,5R)-4-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)бицикло[3.1.0]гексан-2-ол (508E)

В раствор соединения **508D** (50 мг) в THF (2 мл) добавляли по каплям пиридин-HF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и затем разделяли между EA и водой. Отделенную органическую фазу промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 10:1) с получением соединения **508E** (54,4 мг) в виде светло-желтого масла. ESI (M+H)⁺ = 238,3.

2-((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)бицикло[3.1.0]гексан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (508F)

В раствор соединения **508E** (50 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), изоиндолин-1,3-диона (37 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) и PPh₃ (600 мг, 2,3 ммоль, 10,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли по каплям DEAD (398 мг, 2,3 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч., при этом обеспечивали постепенное повышение температуры до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 1:1) дважды с получением соединения **508F** (214 мг, загрязненное примесями) в виде желтого масла. ESI (M+H)⁺ = 367,4.

(1R,2R,4R,5S)-N2-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)бицикло[3.1.0]гексан-2,4-диамин (508G)

Перемешивали раствор соединения **508F** (214 мг, 0,584 ммоль) и гидрата гидразина (0,2 мл) в EtOH (5 мл) при 60°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 20:1) с получением соединения **508G** (30 мг) в виде желтого масла. ESI (M+H)⁺ = 237,4.

6'-(((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)бицикло[3.1.0]гексан-2-ил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (508)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 2**, из исходного материала, представляющего собой соединение **508G**, получали соединение **508** в виде желтого твердого вещества: ESI (M+H)⁺ = 407,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 2H), 8,07 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,93 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,12 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,51 (td, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 4,23 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,93 (dt, J = 9,7, 4,3 Гц, 1H), 1,61 (dt, J = 9,9, 6,4 Гц, 2H), 0,76 (dt, J = 7,8, 3,9 Гц, 1H), 0,69 (dd, J = 14,0, 7,9 Гц, 1H).

С. Биологические анализы

Человеческий рекомбинантный PCSK9 экспрессировали следующим образом.

Последовательность белка:

QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCAPKDPWRLPGTYVVVLKEETHL
 SQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDS
 SVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTDEN
 VPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQGKGTVSGT
 LIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDAC
 LYSPPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAFGEDIIGASSDCSTCFVSQS
 GTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQRLIHFSKDVINEAWFPEDQRVLTPLNVA
 ALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERM
 EAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGH
 VLTGCSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIP
 APQEQTVAEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTA
 VAICCRSRHLAQASQELQSGSGGLNDIFEAKIEWHENLYFQGHNNNNNN

Следующий способ анализа применяли для идентификации и оценки соединений формулы (I), которые являются эффективными ингибиторами функции PCSK9.

Пример: SPR-анализ PCSK9

Данные анализа поверхностного плазмонного резонанса получали с помощью системы BiacoreTM T200 или 3000 (GE Healthcare) при 25°C. Стрептавидин иммобилизовали на сенсорном чипе CM5 (GE Healthcare) или CMD500d (XanTec Bioanalytics) с применением стандартной химии иммобилизации по амино-группе при 25°C с HBS-N (10 mM HEPES, 0,15 M NaCl, pH 7,4) в качестве подвижного буфера. Вкратце, карбоксиметилдекстрановую поверхность активировали путем введения в течение 12 мин 0,4 M гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида

(EDC)/0,1 М *N*-гидроксисукцинимид (NHS) в соотношении 1:1 при скорости потока 10 мкл/мин. Для захвата стрептавидина белок разбавляли до 0,2 мг/мл в 10 мМ ацетате натрия (pH 4,5), и захват проводили путем введения 100 мкл на активированную поверхность чипа. Остаточные активированные группы блокировали введением 1 М этаноламина (pH 8,5) в течение 7 мин. Avi-меченный белок PCSK9 захватывали на стрептавидиновой поверхности путем введения 150 мкл белка, разбавленного до 16 мкг/мл в HBS-N, 0,05% tween-20, 0,1 мМ CaCl₂. Типичные полученные значения поверхностной плотности составляли 8000-10000 RU. Данные связывания в ходе анализа SPR получали с применением подходящих серий разбавлений каждого соединения при скорости потока 30 мкл/мин с временем захвата 100 с и значениями времени диссоциации 300 с. Подвижный буфер для исследований в отношении связывания соединений представлял собой HBS-N, 0,05% tween-20, 0,1 мМ CaCl₂, 4% DMSO. Данные корректировали относительно эффектов исключенного объема DMSO. Все данные соотносили с двойными эталонами для контрольных инъекций и контрольной поверхности с применением стандартных процедур обработки, а обработку данных и аппроксимацию кинетических параметров проводили с применением программного обеспечения Scrubber версии 2.0с (BioLogic Software). Аппроксимацию данных выполняли с применением простой модели связывания 1:1 для определения значений k_a , k_d и K_D .

Способность соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей к связыванию и ингибированию PCSK9 определяли с помощью иллюстративных соединений формулы (I), перечисленных в приведенной ниже таблице.

Аффинность к PCSK9 (нМ)	Категория
$K_D = 2,000-20000$ нМ	+
$K_D = 200-2000$ нМ	++
$K_D < 200$ нМ	+++

Пример №	K_D
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++

Пример №	Кв
7	+++
8	++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	+++
29	++
30	++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
87	+++
88	+++
89	+++

Пример №	Кв
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	++
98	++
99	++
100	++
102	++
103	+
104	+
105	+++
106	++
107	++
164	+
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	++
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	+
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	++
186	++
187	++
188	+++
189	++
190	+
203	+++
204	++
205	++

Пример №	Кв
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	++
211	++
212	+++
213	+
214	+
215	++
216	++
217	+++
218	+
219	++
220	+
221	++
222	++
223	+++
224	+++
225	++
226	++
227	++
228	++
229	++
230	+++
231	++
232	++
233	++
240	+++
241	+++
242	++
243	+++
244	++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	+++
301	++
302	+++
303	+
304	++
305	++
306	++
307	++
308	++

Пример №	Кв
309	++
310	+++
311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	++
317	++
318	+++
319	+
320	+++
321	+++
322	+++
323	+++
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++

Пример №	Кв
356	+++
357	+++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+
370	+++
371	+++
372	+
373	+++
375	+++
400	+++
401	+++
402	+++
403	+++
424	+++
425	+++
426	+++
427	+++
428	+++
429	+++
430	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	+++
447	+++
448	+++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++
456	+++

Пример №	Кв
457	+++
458	+++
458А	+++
458В	+++
459	+++
460	+++
463	+++
464	+++
465	+++
466	+++
467	+++
468	+++
469	+++
470	+++
471	+++
472	+++
473	+++
474	+++
475	+++
476	+++
477	+++
478	+++
479	+++
480	+++
481	+++
482	+++
483	+++
484	+++
487	+++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
497	+++
498	+++
499	+++
499А	+++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
505	+++
506	+++

Пример №	К ₀
507	+++
508	+++

Пример: клеточный *in vitro* анализ для измерения эффектов соединений в отношении уровней секретируемого PCSK9, уровней клеточных LDLR и жизнеспособности клеток

Скрининг соединений проводили в 96-луночных планшетах для культивирования тканей с использованием 25000 клеток HepG2, которые высевали в 200 мкл аналитической среды (DMEM - Gibco 31966-021 с 10% FBS, обедненной в отношении липопротеинов, Sigma S5394). Планшеты с клетками инкубировали в течение ночи (20-24 ч.), а затем аналитическую среду удаляли, клетки промывали с помощью 200 мкл DMEM, и 200 мкл соединения или среды-носителя (0,3% DMSO) в аналитической среде добавляли в каждую лунку. После 48 часов инкубации с соединением проводили следующие анализы.

Для измерения уровней секретируемого PCSK9 образцы в объеме 100 мкл аналитической среды культивируемых клеток собирали и хранили при -80°C до анализа с применением набора для обнаружения PCSK9 (человеческого) AlphaLISA (Perkin Elmer AL270F). Образцы (5 мкл) аналитической среды культивируемых клеток переносили в 384-луночный белый планшет optiPlate (Perkin Elmer – 6007290). Также предусматривали образцы в объеме 5 мкл отдельно взятой аналитической среды для определения фонового уровня анализа, а также образцы аналитической среды с добавленной известной концентрацией рекомбинантного человеческого PCSK9 (калибровочная кривая). К каждому образцу объемом 5 мкл добавляли 20 мкл раствора акцепторных гранул AlphaLISA AntiPCSK9 (конечная концентрация 10 мкг/мл) и биотинилированных антител к PCSK9 (конечная концентрация 1 нМ), разбавленных буфером для иммунологического анализа AlphaLISA (все из которых были представлены в наборе для обнаружения AlphaLISA), и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. После инкубации в каждый образец добавляли 25 мкл раствора стрептавидиновых донорных гранул (конечная концентрация 40 мкг/мл), разбавленных в буфере для иммунологического анализа AlphaLISA, и образцы инкубировали дополнительно в течение 1 часа при комнатной температуре с обеспечением защиты от света. В присутствии PCSK9 (аналита) донорные и акцепторные гранулы приводятся в непосредственную близость друг к другу. Световое излучение при 615 нм затем измеряли на спектрофотометре для считывания планшетов Enspire Alpha после возбуждения. Процент ингибирования

рассчитывали используя следующую формулу, после того, как концентрацию PCSK9 определяли с использованием значений стандартной кривой: $(1 - (\text{значение для тестовой лунки} - \text{среднее фоновое значение}) / (\text{среднее значение для среды-носителя} - \text{среднее фоновое значение})) * 100$.

Анализ жизнеспособности клеток проводили в отношении тех же планшетов, что и анализ PCSK9, после того, как отбирали образец клеточной среды. Анализ основан на восстановлении тетразолиевого соединения MTS жизнеспособными клетками с генерированием окрашенного продукта в виде формазана, который растворим в среде для культивирования клеток. В каждую лунку, содержащую 100 мкл оставшейся среды для культивирования, добавляли 20 мкл реагента MTS (Promega G543). Также предусматривали лунки, содержащие 100 мкл аналитической среды плюс реагент MTS без клеток, для измерений фонового уровня. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 1 часа, и оптическую плотность (OD) измеряли при длине волны 490 нм. Значения OD преобразовывали в % изменения значений жизнеспособности с применением следующей формулы: $-(1 - (\text{значение для тестовой лунки} - \text{среднее фоновое значение}) / (\text{среднее значение для среды-носителя} - \text{среднее фоновое значение})) * 100$.

Клеточные уровни LDLR определяли с помощью иммунологического анализа человеческого рецептора LDL (R&D systems DLDLR0) и всех реагентов, прилагаемых к иммуноанализу, если не указано иное. Клетки HepG2 обрабатывали, как указано выше, и после 48 часов инкубации с соединением среду удаляли, клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором, и клетки подвергали лизису в 50 мкл буфера для лизиса (25 mM Tris-HCl с pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40 и 5% глицерина) с ингибиторами протеазы (коктейль ингибиторов Halt - Pierce 78430). Лизаты удаляли центрифугированием, и образцы хранили при -80°C до анализа посредством иммуноанализа. В дополнение к образцам предусматривали стандартную кривую известной концентрации рекомбинантного LDLR, разбавленного в растворе для разведения калибратора, а при отсутствии LDLR, чтобы определить фоновый уровень анализа. Образцы (30 мкл) инкубировали в микропланшетных полосках с лунками (предварительно покрытых иммобилизованными антителами) с 50 мкл аналитического разбавителя в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем микропланшетные полоски с лунками промывали четыре раза промывочным буфером и добавляли 200 мкл конъюгата человеческого LDLR. После дополнительных 2 часов инкубации при комнатной температуре планшеты промывали, как указано ранее, и добавляли 200 мкл раствора

субстрата. После 20 минут добавляли 50 мкл стоп-раствора, и оптическую плотность для каждой лунки измеряли при 450 нм, а также применяли коррекцию с использованием длины волны 540 нм. Процентное увеличения рассчитывали, используя следующую формулу, после того, как концентрацию LDLR определяли с использованием значений стандартной кривой: (значение для тестовой лунки - среднее фоновое значение)/(среднее значение для среды-носителя - среднее фоновое значение)*100.

В качестве положительного контроля синтезировали ингибитор трансляции PCSK9, представляющий собой R-4-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(3-хлорпиридин-2-ил)-*N*-(пиперидин-3-ил)бензамид (**SI-1**), в соответствии с WO 2014170786.

С применением вышеуказанных анализов способность соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей к ингибированию функции PCSK9 определяли с помощью иллюстративных соединений формулы (I), перечисленных в приведенной ниже таблице.

Пример №	Концентрация ингибитора (мкМ)	Ингибирование секреции PCSK9 (%)	Увеличение LDLR (%)	Изменение жизнеспособности клеток (%)
10	75	56	32	1
17	75	40	58	-6
88	75	61	90	-9
89	75	57	136	-14
91	75	52	76	-2
128	75	48	125	12
159	75	49	116	11
175	75	72	109	-8
SI-1	18,8	95	47	7

D. Определение характеристик фармакофора

PCSK9(31-692)-AVI-TEV-His6 экспрессировали с применением клеток HEK293 и очищали от среды для роста с помощью аффинной хроматографии на никеле, затем эксклюзивной хроматографии. Чистый белок концентрировали до ~8 мг/мл, смешивали с

Пример №	5	87	105	188
Длина волны (Å)				
Диапазон разрешения (Å)	58,01-2,48 (2,58-2,48)	74,17- 2,44 (2,48- 2,44)	89,37- 2,95 (3,05- 2,95)	74,65-2,44 (2,48-2,44)
Пространственная группа	P 21 21 21	P 21 21 21	P 21 21 21	P 21 21 21
Элементарная ячейка	63,04 70,80 148,23	62,99 70,64 148,34	119,39 132,60 134,77	63,07 70,71 149,30

Общее число отражений	158294	160732	284167	163750
Число уникальных отражений	24142	25385	45785	25629
Мультиплетность	6,6 (6,6)	6,3 (5,9)	6,2 (6,3)	6,4 (5,9)
Завершенность (%)	99,1 (92,6)	100,0 (96,7)	100,0 (100,0)	100,0 (100,0)
Среднее значение I/сигма(I)	9,2 (1,7)	5,8 (1,1)	7,3 (1,6)	4,8 (1,3)
В-фактор Уилсона	88,5	34,335	48,1	
R объединенное	0,164 (1,119)	0,200 (1,429)	0,110 (0,743)	0,286 (1,264)
R измеренное	0,193 (1,317)	0,218 (1,581)	0,133 (0,890)	0,311 (1,388)
CC1/2	0,993 (0,609)	0,991 (0,618)	0,994 (0,828)	0,980 (0,539)
CC*				
R рабочее	0,2070	0,2333	0,2135	0,2419
R свободное	0,2555	0,2951	0,2530	0,2990
Число атомов, отличных от водорода	4352	4499		4478
Макромолекулы	4258	4357	8635	4345
Лиганды	32	27	46	24
Вода	56	109	0	103
Белковые остатки	574	580		580
RMS(связи)	0,008	0,008	0,008	0,010
RMS(значения угла)	1,358	1,359	1,368	1,365
Остатки в предпочитаемой	95,00	96,45	93,30	95,41

области карты Рамачандрана (%)				
Маргинальные остатки по карте Рамачандрана вне допустимой области (%)	0,36	0,35	1,12	0,71
Среднее значение В-фактора				
Макромолекулы	40,54	42,65	68,38	31,06
Лиганды	45,17	39,89	92,21	26,97
Растворитель	36,14	39,77	-	23,91

Перечень последовательностей иллюстративных изоформ PCSK9 (Uniprot ID
предоставлен)

SEQ ID NO:1 Q8NBP7#VAR_017197

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALLSEEDGLAEAPEH
GTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFH
GLLPGLFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDG
GSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVS
GRDAGVAKGASMRSLRVLNCQKGKTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYS
RVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLG
TNFGRCVDLFAPEGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELR
QRLIHFSKDVINEAWFPEDQRVLT PNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHS GPTRM
ATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLCRAHNAFGGEGVYAIARCCL
LPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPN
QCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVL
GAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:2 Q8NBP7#VAR_017198

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALRSEEDGLVEAPEH
GTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFH
GLLPGLFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDG
GSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVS
GRDAGVAKGASMRSLRVLNCQKGKTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYS
RVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLG
TNFGRCVDLFAPEGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELR
QRLIHFSKDVINEAWFPEDQRVLT PNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHS GPTRM

ATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCL
 LPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPN
 QCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVL
 GAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:3 Q8NBP7#VAR_021337

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEH
 GTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFH
 GLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDG
 GSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVS
 GRDAGVAKGASMRSLRVLNQCQKGT VSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYS
 RVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACL YSPASAPEVITVGATNAQDQPVT LGTLG
 TNFGRCVDL FAPGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELR
 QRLIHFSADKDVISEAWFPEDQRVLTPNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRM
 ATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCL
 LPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPN
 QCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVL
 GAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:4 Q8NBP7#VAR_021338

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEH
 GTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFH
 GLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDG
 GSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVS
 GRDAGVAKGASMRSLRVLNQCQKGT VSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYS
 RVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACL YSPASAPEVITVGATNAQDQPVT LGTLG
 TNFGRCVDL FAPGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELR
 QRLIHFSADKDVINEAWFPEDQRVLTPNLVATLPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRM
 ATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCL
 LPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPN
 QCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVL
 GAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:5 Q8NBP7#VAR_021339

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEH
 GTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFH
 GLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDG
 GSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTD FENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVS
 GRDAGVAKGASMRSLRVLNQCQKGT VSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYS
 RVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACL YSPASAPEVITVGATNAQDQPVT LGTLG
 TNFGRCVDL FAPGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELR
 QRLIHFSADKDVINEAWFPEDQRVLTPNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRM
 ATAIARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCL
 PQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPN
 QCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVL
 GAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQ

SEQ ID NO:6 Q8NBP7#VAR_017201

MGTVSSRRSWWPLPLLLLLLLLLLGPAGARAQEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEH
 GTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEETHLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFH
 GLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDG
 GSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVMVTDENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVS
 GRDAGVAKGASMRSLRVLNCQGKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYS
 RVLNAACQRLARAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLG
 TNFGRCVDLFAPEGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELR
 QRLIHFSKDVINEAWFPEDQRVLTPLNVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRM
 ATAVARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCL
 LPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPN
 QCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVL
 GAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAVAICCRSRHLAQASQELQ

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в полном их объеме, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые приведенные в данном документе определения, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

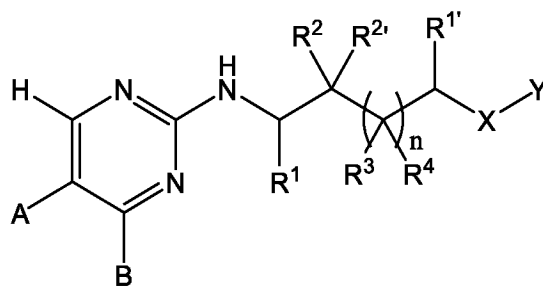
Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники после рассмотрения настоящего описания и нижеприведенной формулы изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен устанавливаться со ссылкой на пункты формулы изобретения вместе с полным объемом их эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

Формула изобретения

1. Способ ингибирования PCSK9, предусматривающий приведение PCSK9 в контакт с ингибитором PCSK9, который связывается со связывающим карманом, определенным аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека.
2. Способ по п. 1, где ингибитор представляет собой аллостерический ингибитор.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где способ предусматривает приведение поверхности клетки, которая секретирует PCSK9, в контакт с ингибитором.
4. Способ по п. 1, где способ предусматривает приведение внутриклеточного PCSK9 в контакт с ингибитором.
5. Способ по п. 1, где способ предусматривает приведение PCSK9, который циркулирует в плазме крови, в контакт с ингибитором.
6. Способ по п. 1, где ингибитор содержит группу, представляющую собой акцептор/донор Н-связи, содержащую два фрагмента-акцептора Н-связи и один фрагмент-донор Н-связи, которая способна выполнять функцию донора Н-связи и выполнять функцию акцептора Н-связи в отношении амидной функциональной группы основной цепи остатка Val589, и выполнять функцию акцептора Н-связи в отношении гидроксиметильной боковой цепи Ser636 PCSK9 человека.
7. Способ по п. 1, где ингибитор содержит группу, представляющую собой акцептор/донор Н-связи, содержащую два фрагмента-донора Н-связи и один фрагмент-акцептор Н-связи, которая способна выполнять функцию донора Н-связи и выполнять функцию акцептора Н-связи в отношении амидной функциональной группы основной цепи остатка Val589, и выполнять функцию донора Н-связи в отношении гидроксиметильной боковой цепи Ser636 PCSK9 человека.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор содержит пиримидинильное кольцо, и два фрагмента-акцептора Н-связи представляют собой два атома азота, присутствующие в пиримидинильном кольце.
9. Способ по п. 8, где ингибитор содержит 2-NH-пиримидинильный фрагмент, и один фрагмент-донор Н-связи представляет собой атом водорода в составе аминогруппы.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор дополнительно содержит один или несколько из
- а) фрагмента-акцептора Н-связи, способного связываться с аминокислотными остатками Ser642, His643 или Val644,
 - б) фрагмента-донора Н-связи, способного связываться с аминокислотным остатком Ala637 или Thr641, и
 - с) фрагмента, обуславливающего стэкинг-взаимодействие катион-пи, способного связываться с аминокислотным остатком Arg495 или His591,
- где группа, представляющая собой акцептор/донор Н-связи, связана с аминокислотными остатками Val589 и Ser636 PCSK9 человека.
11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор дополнительно содержит фрагмент-акцептор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Glu612.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М2 и с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М3.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор дополнительно взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М1.
14. Способ по любому из пп. 1-11, где ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М1 и с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М3.

15. Способ по любому из пп. 1-11, где ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М1 и с по меньшей мере одним остатком в С-концевом домене М2.
16. Способ по любому из пп. 1-12, где ингибитор взаимодействует с карманом в PCSK9 между аминокислотными остатками 558-590 в С-концевом домене М2 и аминокислотными остатками 631-650 в С-концевом домене М3.
17. Способ по п. 1, где ингибитор взаимодействует с по меньшей мере одним остатком в бета-цепи 3 и бета-цепи 5 С-концевого домена М2 и в бета-цепи 3 и бета-цепи 4 С-концевого домена М3.
18. Способ по п. 17, где ингибитор взаимодействует с карманом в PCSK9, образованным между аминокислотными остатками 558-566 в бета-цепи 3 С-концевого домена М2 и аминокислотными остатками 587-590 в бета-цепи 5 С-концевого домена М2.
19. Способ по п. 18, где ингибитор взаимодействует с карманом в PCSK9, образованным между аминокислотными остатками 631-637 в бета-цепи 3 С-концевого домена М3 и аминокислотными остатками 644-650 в бета-цепи 4 С-концевого домена М3.
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор представляет собой соединение формулы (I),



(I),

где:

A выбран из H, галогена, гидроксигруппы, алкила, тиаалкила, алкенила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-C(O)OR^6$ и $-C(O)NR^6R^7$;

B выбран из H, алкила и галогена, или

А и В взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероарила;

Х представляет собой NR^5 или О;

каждый из R^1 и $\text{R}^{1'}$ независимо выбран из Н и алкила; или

если n равняется 0, то R^1 и $\text{R}^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное циклоалкильное или циклоалкенильное кольцо;

R^2 выбран из Н, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкиламино, циано и гидрокси; или

R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо; или

$\text{R}^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

$\text{R}^{2'}$ выбран из Н, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила и циано, или

R^2 и $\text{R}^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

каждый R^3 и R^4 независимо представляет собой Н или алкил; или

R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо; и

R^5 представляет собой Н или алкил; или

R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо; или

R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой Н или алкил;

У выбран из арила, гетероарила и гетероциклила;

и

n равняется 0 или 1.

21. Способ по п. 20, где А выбран из Н, гидрокси, тиаалкила, алкила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$.

22. Способ по п. 20, где А представляет собой Н.

23. Способ по п. 20, где А представляет собой алкил.

24. Способ по п. 20, где А представляет собой тиаалкил.
25. Способ по п. 20, где А представляет собой алкокси.
26. Способ по п. 20, где А представляет собой циклоалкил.
27. Способ по п. 20, где А выбран из $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCHF}_2$ и $-\text{OCHF}_2$.
28. Способ по п. 20, где А и В взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием пиррольного или тиенильного кольца, которые являются незамещенными или замещенными одним или несколькими алкилами.
29. Способ по любому из пп. 20-28, где В представляет собой Н.
30. Способ по любому из пп. 20-29, где Х представляет собой NR^5 .
31. Способ по любому из пп. 20-30, где Y представляет собой гетероарил или гетероцикл.
32. Способ по любому из пп. 20-31, где каждый из R^1 и $\text{R}^{1'}$ представляет собой Н.
33. Способ по любому из пп. 20-31, где n равняется 0, и R^1 и $\text{R}^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членное моноциклическое или бициклическое циклоалкильное или циклоалкенильное кольцо, которое является незамещенным или замещенным, например, одним или несколькими гидрокси.
34. Способ по п. 33, где R^1 и $\text{R}^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членный моноциклический или бициклический циклоалкил.
35. Способ по п. 33, где R^1 и $\text{R}^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членный моноциклический или бициклический циклоалкенил.
36. Способ по п. 33, где циклоалкильное кольцо представляет собой цикlopентильное кольцо.

37. Способ по п. 33, где циклоалкильное кольцо замещено гидроксилем или гидроксиалкилом.
38. Способ по любому из пп. 20-37, где R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, алкиламино, циано и гидроксильного.
39. Способ по любому из пп. 20-38, где R^2 представляет собой C_{1-3} -алкил.
40. Способ по п. 39, где R^2 замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, амидо, циано, гидроксильного и гетероциклического.
41. Способ по любому из пп. 20-40, где $R^{2'}$ представляет собой C_{1-3} -алкил.
42. Способ по любому из пп. 20-40, где $R^{2'}$ представляет собой H.
43. Способ по любому из пп. 20-31, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.
44. Способ по любому из пп. 20-31, где $R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.
45. Способ по любому из пп. 20-31, где R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.
46. Способ по любому из пп. 20-45, где R^3 представляет собой C_{1-3} -алкил.
47. Способ по любому из пп. 20-45, где R^3 представляет собой H.
48. Способ по любому из пп. 20-31, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.
49. Способ по любому из пп. 20-48, где R^4 представляет собой H.

50. Способ по любому из пп. 20-31, где R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.
51. Способ по любому из пп. 20-31, где R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо.
52. Способ по любому из пп. 20-51, где Y представляет собой моноциклический гетероарил.
53. Способ по п. 52, где Y выбран из пиридила, пиридинила, пиазанила, пиаимидинила и тиазолила.
54. Способ по п. 52, где Y выбран из триазенила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиазолила и триазилила.
55. Способ по любому из пп. 52-54, где моноциклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, тиаалкила, алкокси, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, циано, галогена, арила, гетероарила, гетероциклила, нитро, сульфонамидо и тиаалкила.
56. Способ по п. 55, где моноциклический гетероарил замещен 6-членным арилом, гетероарилом или гетероциклилом, выбранным из фенила, пиридинила, 2-гидроксипиридинила, пиперидинонила, 2-гидрокси-1-метилпиридинила, триазилила, имидазолидинонила, пиаимидинонила, 2-гидроксиизохинолинила, 3-гидроксипиадазинила, пирролидинонила, пиазолила и морфолинонила.
57. Способ по п. 56, где моноциклический гетероарил замещен гетероарилом или гетероциклилом, которые замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, CN, алкила, алкокси, гидрокси, карбокси, $-CO_2$ алкила и тетразолила.
58. Способ по п. 55, где моноциклический гетероарил находится в пара-положении A относительно X.
59. Способ по любому из пп. 20-51, где Y представляет собой бициклический гетероарил.

60. Способ по п. 59, где Y выбран из бензотиазолила, бензоксазолила, бензимидазолила, триазолопиридинила, тиазолопиридинила, хинолинила и хиноксалинила.
61. Способ по п. 59 или п. 60, где бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, тιοалкила, алкокси, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, циано, галогена, гетероарила, нитро и сульфонамидо.
62. Способ по п. 59 или п. 60, где бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из тιοалкила, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, галогена и гетероарила.
63. Способ по любому из пп. 20-62, где Y замещен заместителем амидо, характеризующимся формулой $-C(O)NR^8R^9$ или $-NR^9C(O)R^{10}$, где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, алкила, гетероциклила и гетероарила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо; и R^{10} представляет собой алкил.
64. Способ по любому из пп. 20-61, где Y замещен заместителем сульфонамидо, характеризующимся формулой $-S(O)_2NR^8R^9$ или $-NR^9S(O)_2R^{10}$; где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, алкила и гетероарила; или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо; и R^{10} представляет собой алкил.
65. Способ по п. 63 или п. 64, где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила, этила, триазолила и пиразолила.
66. Способ по любому из пп. 63-65, где один или оба из R^8 и R^9 представляют собой алкил, и каждый алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, метокси, карбокси, циано, гидрокси, диметиламино, этоксикарбонила, фенила, метоксифенила, оксадиазолила, тетразолила, 2-

метилтетразолила, триазолила, 1-метилтриазолила, 4-метилтриазолила и 2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-онила.

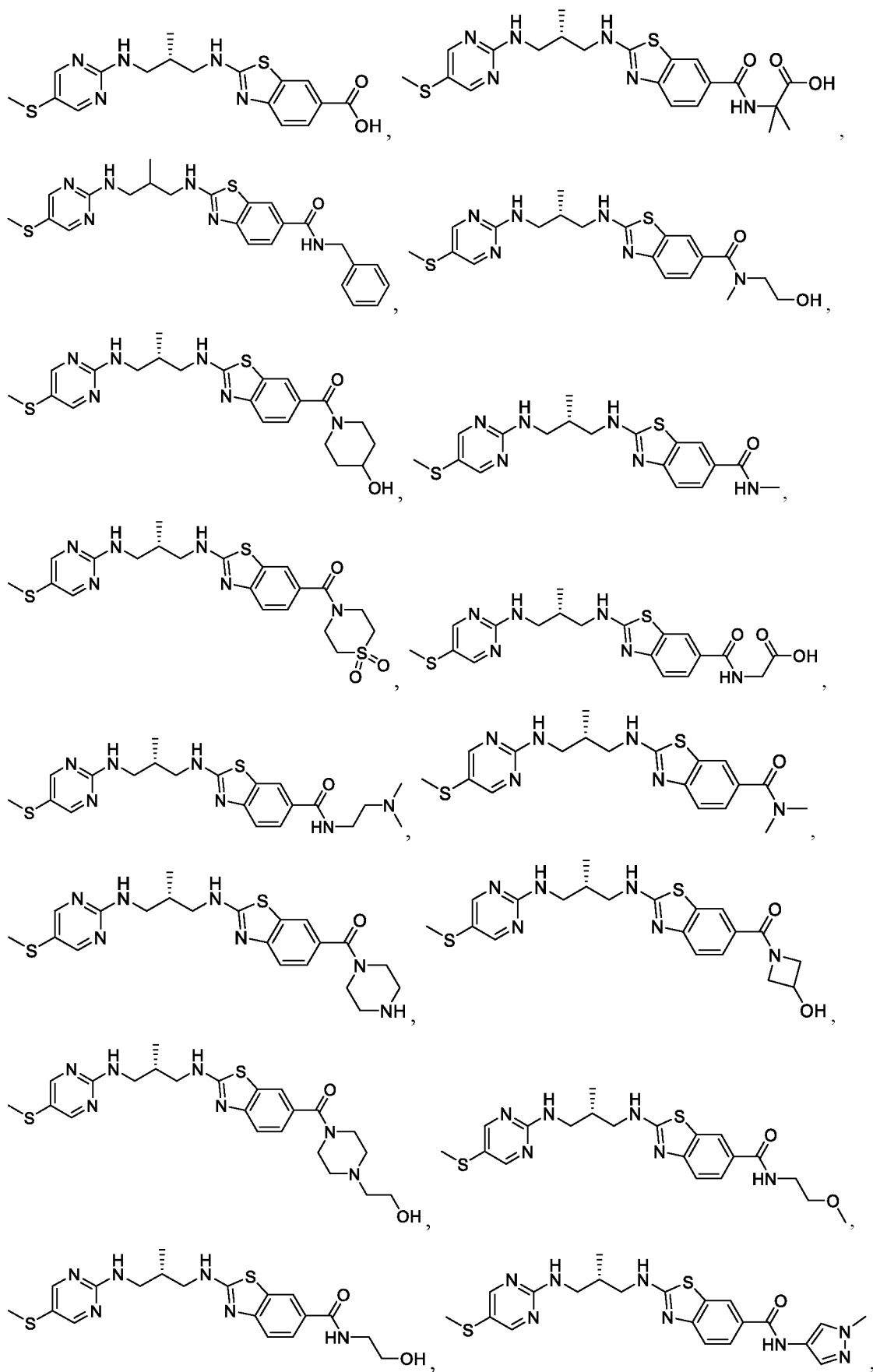
67. Способ по п. 63 или п. 64, где R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азирадина, изотиазолидин-1,1-диоксида, азетидина, тиазол-4(5Нn)-она, морфолина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, тиоморфолин-1,1-диоксида, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана.

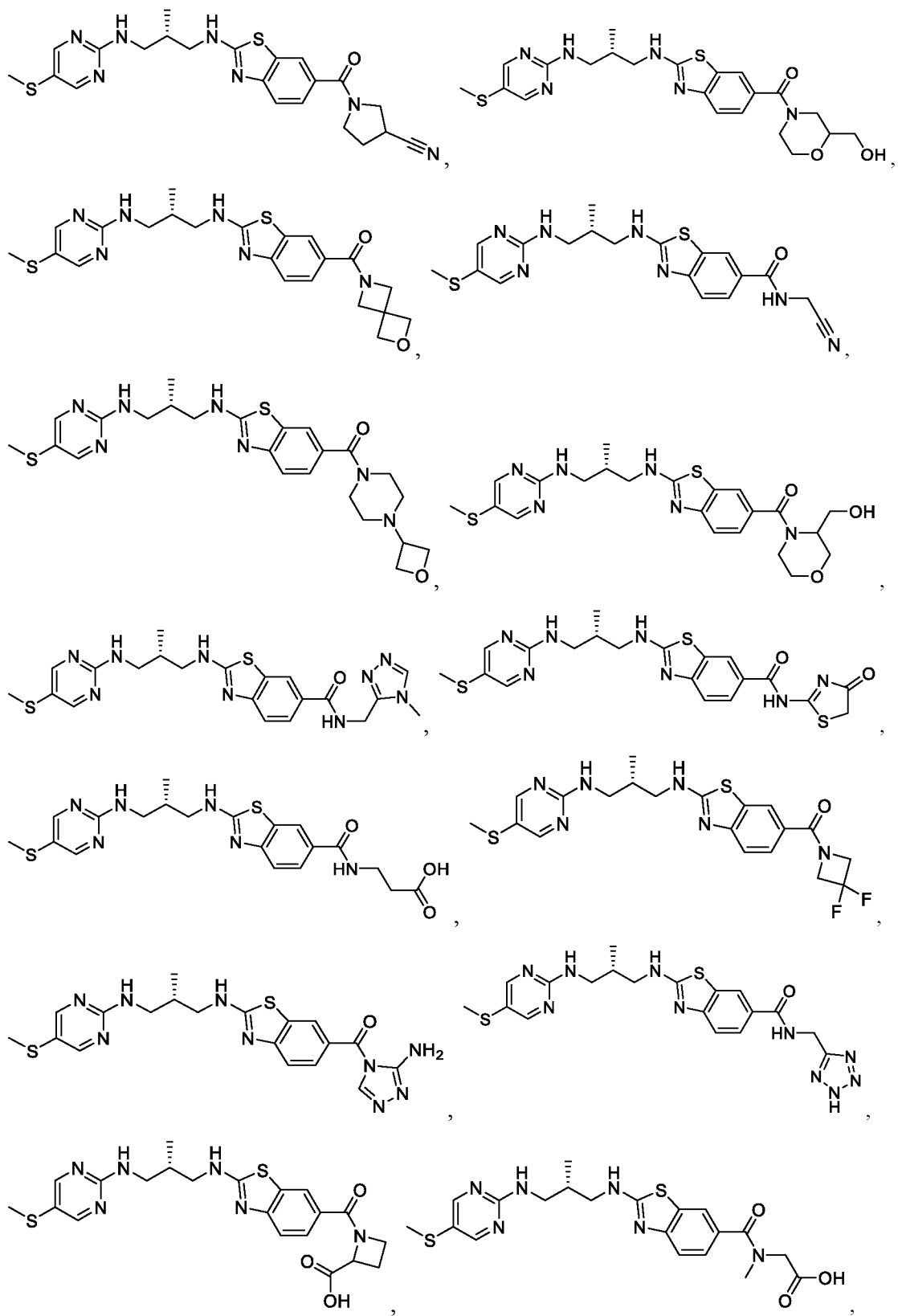
68. Способ по п. 63 или п. 64, где R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из 2,8-дiazаспиро[5,5]ундечена, тетрагидроимидазо[1,2-а]пиперазина, октагидропиперазино[2,1-с][1,4]оксазина, тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 2-окса-8-азаспиро[4.5]декана, тетрагидропирроло[3,4-с]пиперазола, тиоморфолина, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-3-она, тетрагидро-1,7-нафтиридина, 1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-она, тетрагидропирроло[3,4-d]имидазола, пиримидина, 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана, гексагидро-3Н-оксазоло[3,4-а]пиперазин-3-она, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[с]пиррола, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазина, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонана, 2,6-дiazаспиро[3.4]октана, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана, 1-окса-8 λ^2 -азаспиро[4.5]декана, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, тетрагидрофурана, оксадиазола, триазола, пиридинона, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиперазин-3(2Н)-она, пиперидинона, 3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептана, 5-окса-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана, пиперазола и пиридазин-3(2Н)-она.

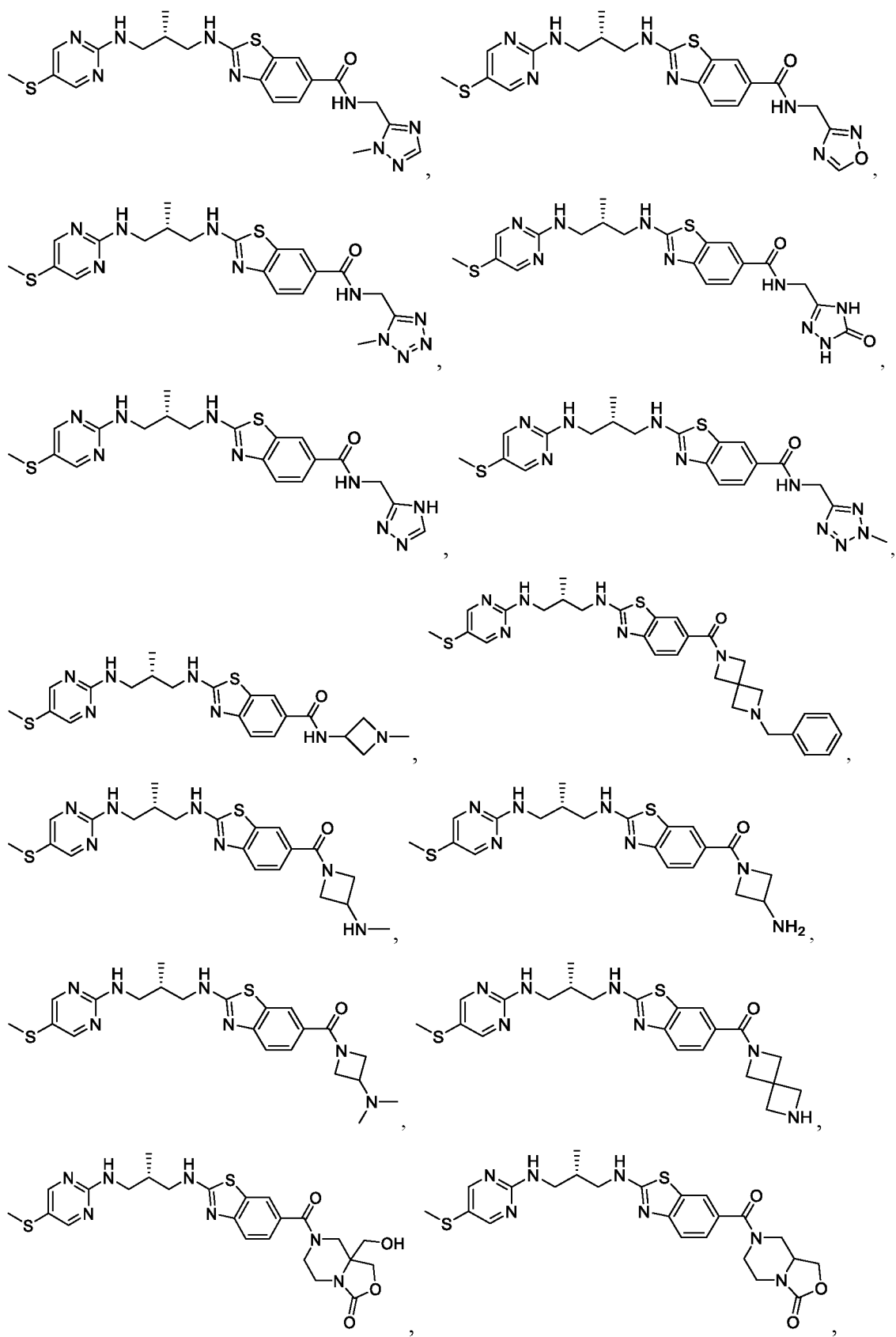
69. Способ по п. 67, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкоксикарбонила, галогена, гидроксиды, циано, карбоксиды и гетероциклила.

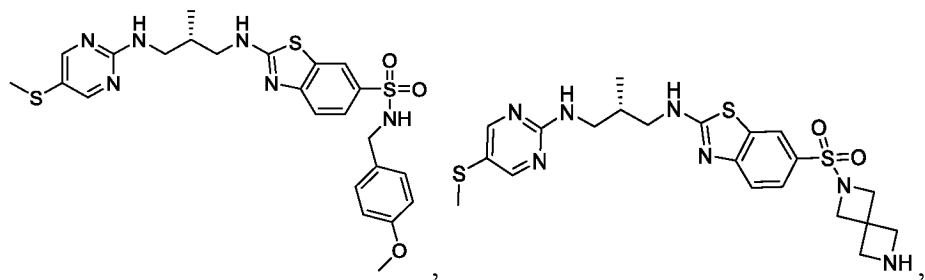
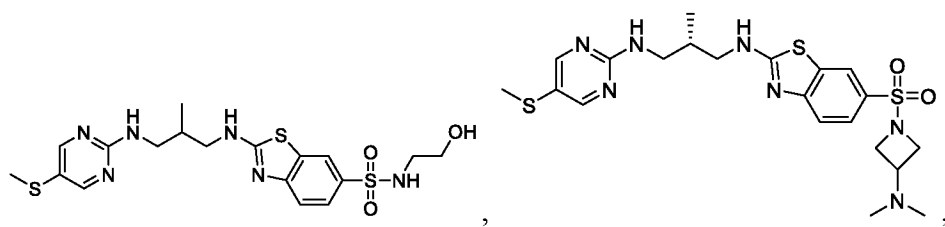
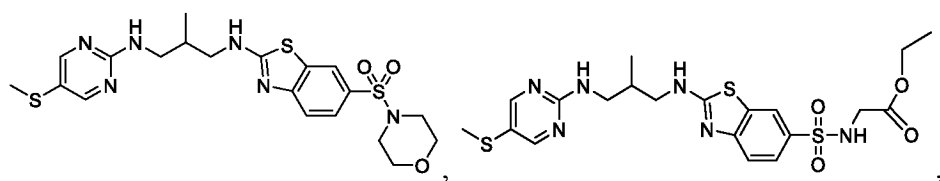
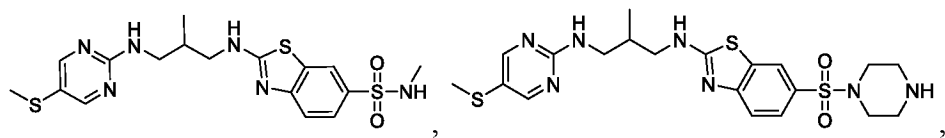
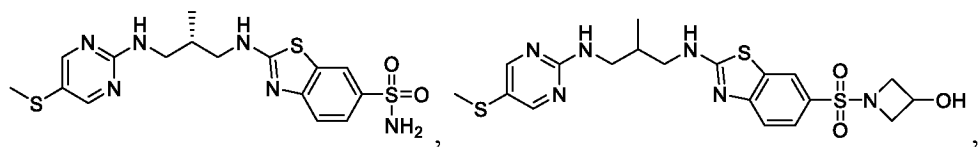
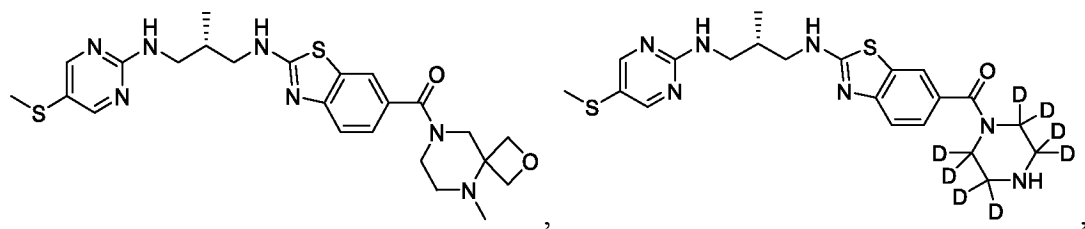
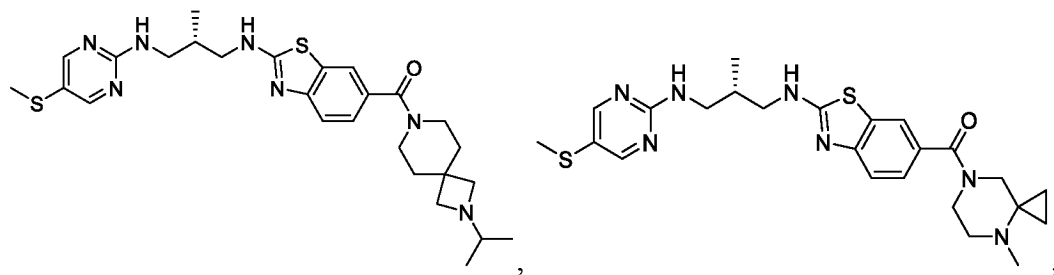
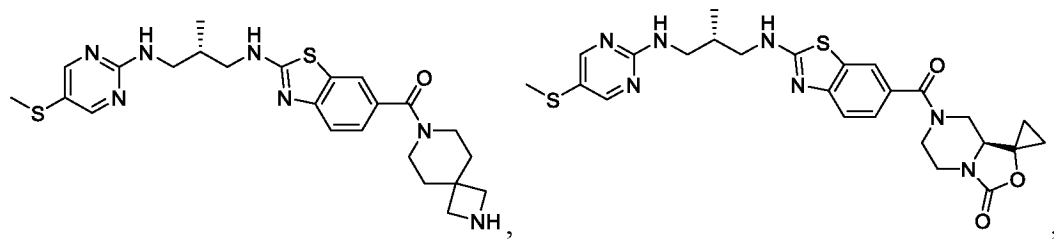
70. Способ по п. 67, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, этоксикарбонила, галогена, гидроксиды, циано, карбоксиды и оксетанила.

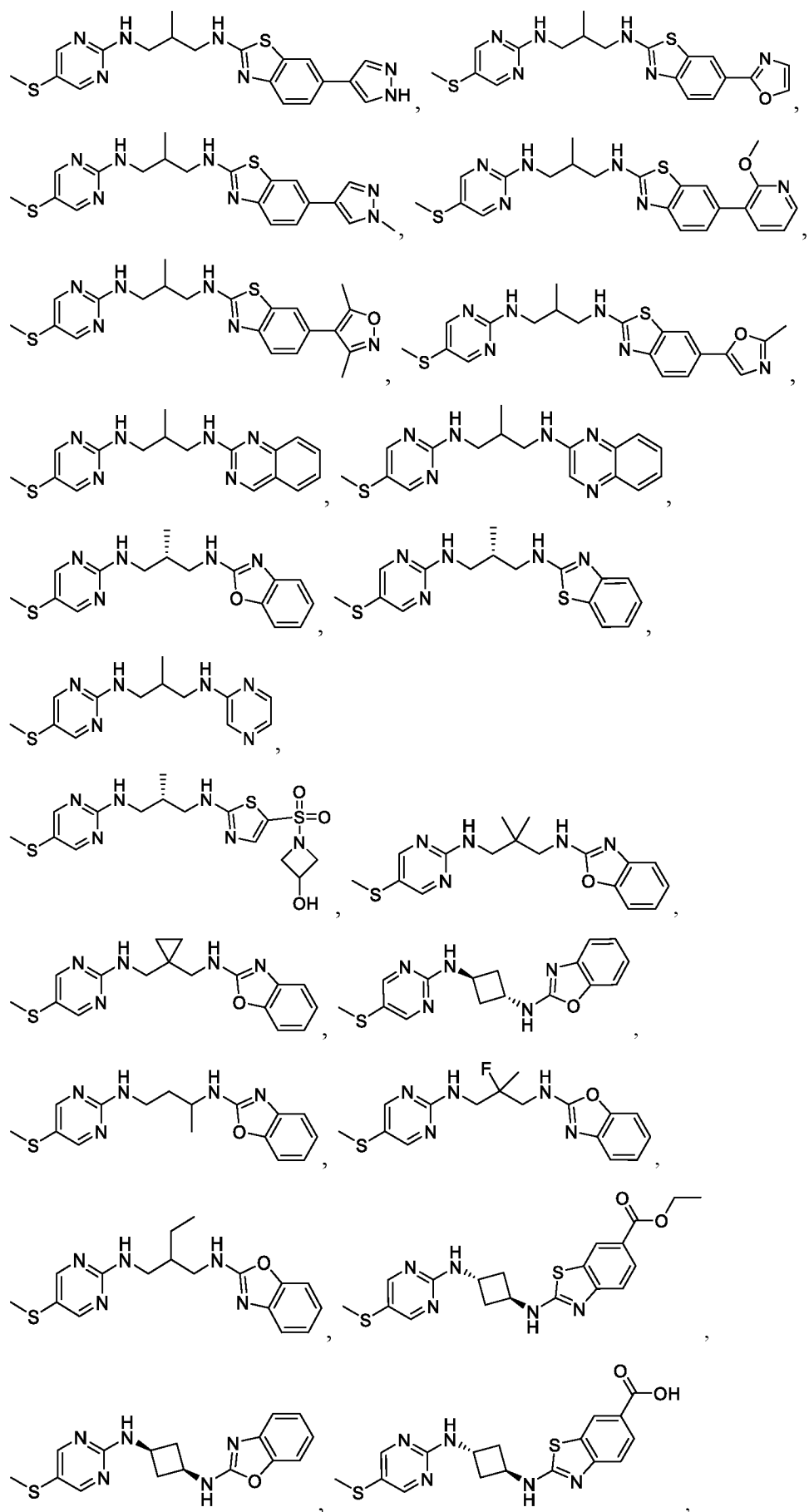
71. Способ по п. 20, где ингибитор выбран из

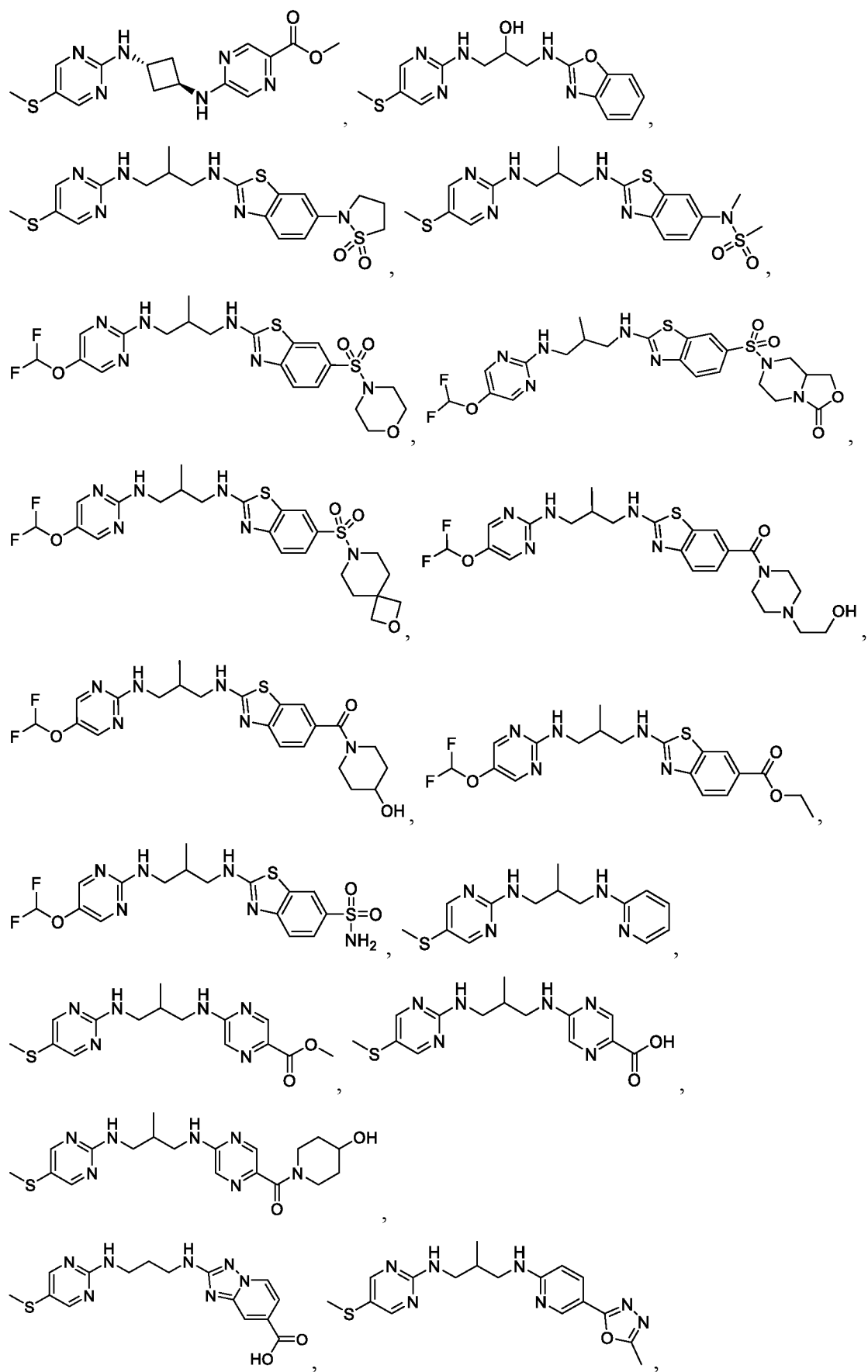


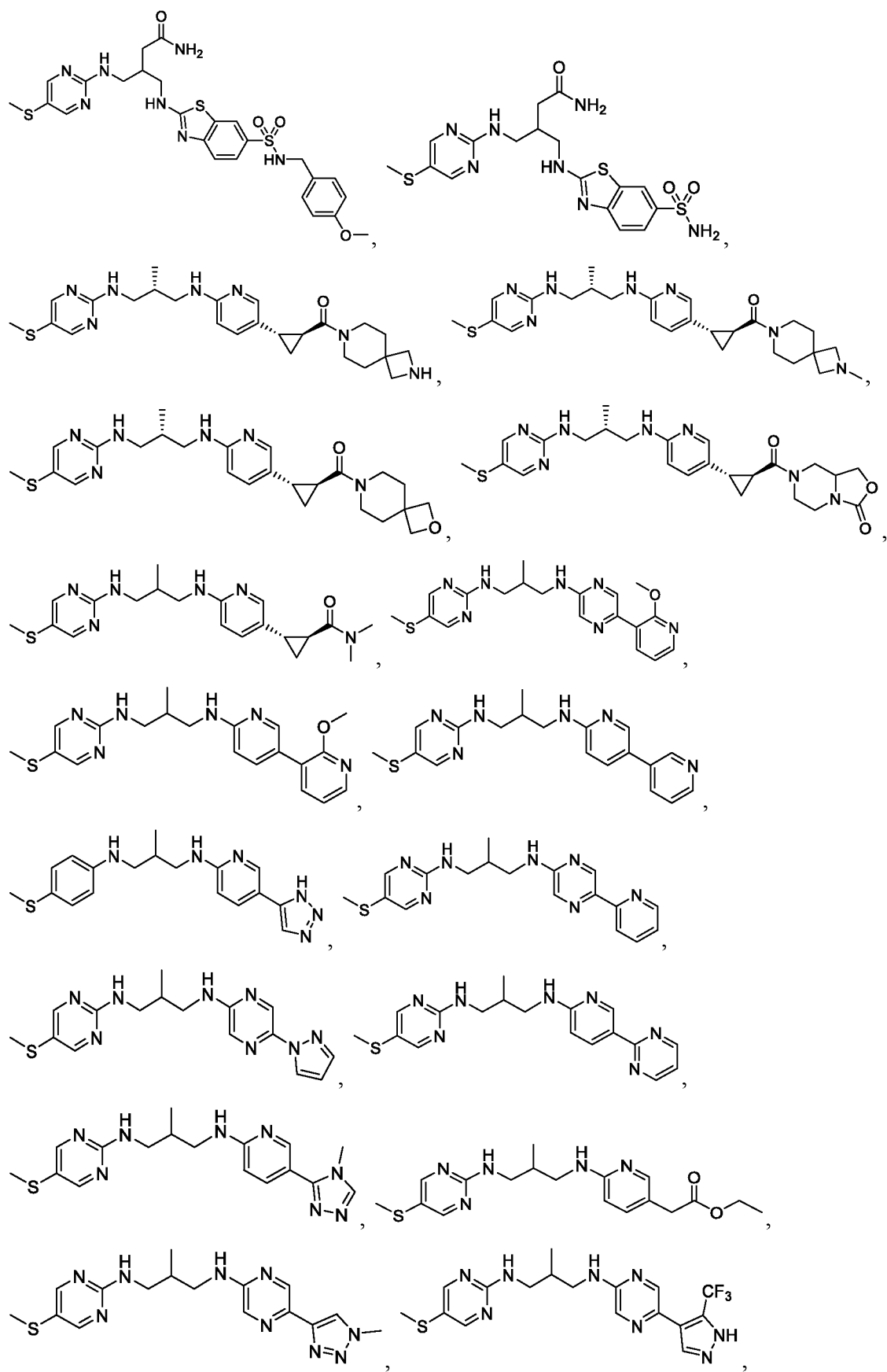


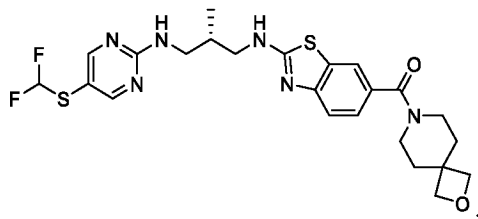
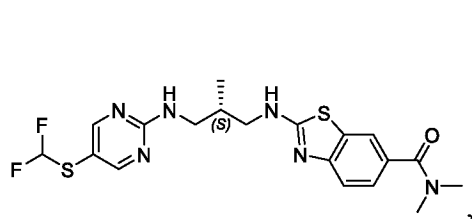
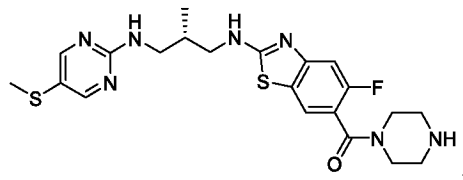
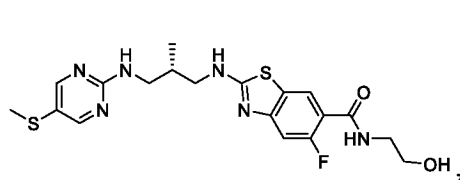
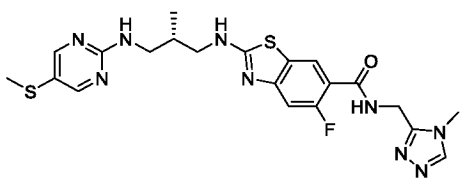
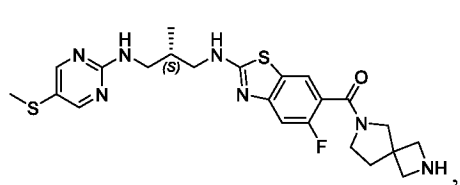
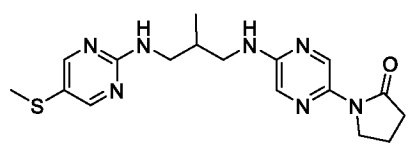
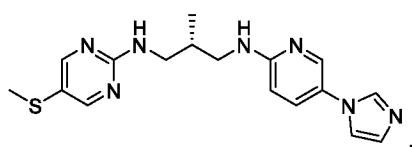
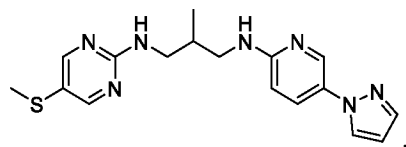
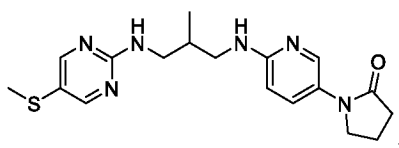
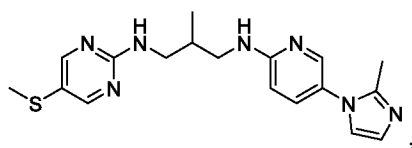
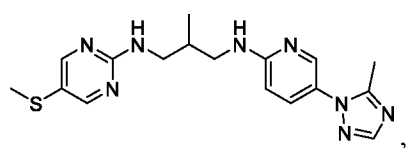
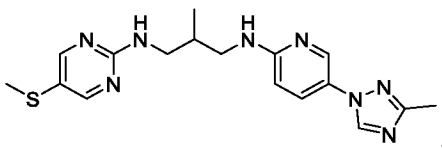
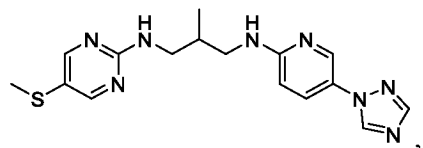
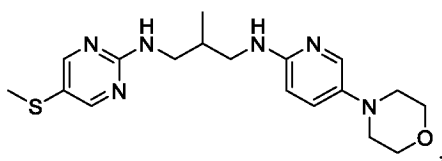
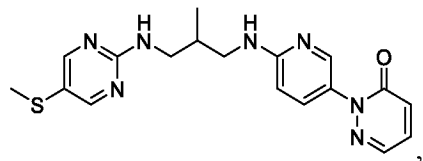
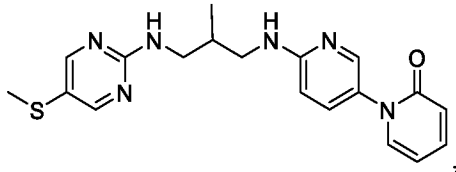
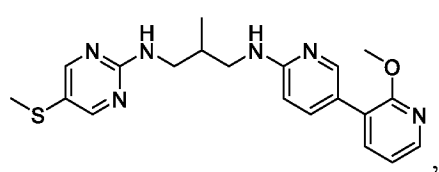
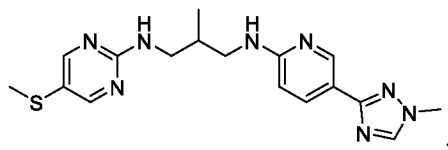
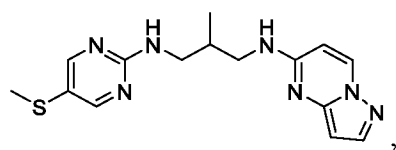


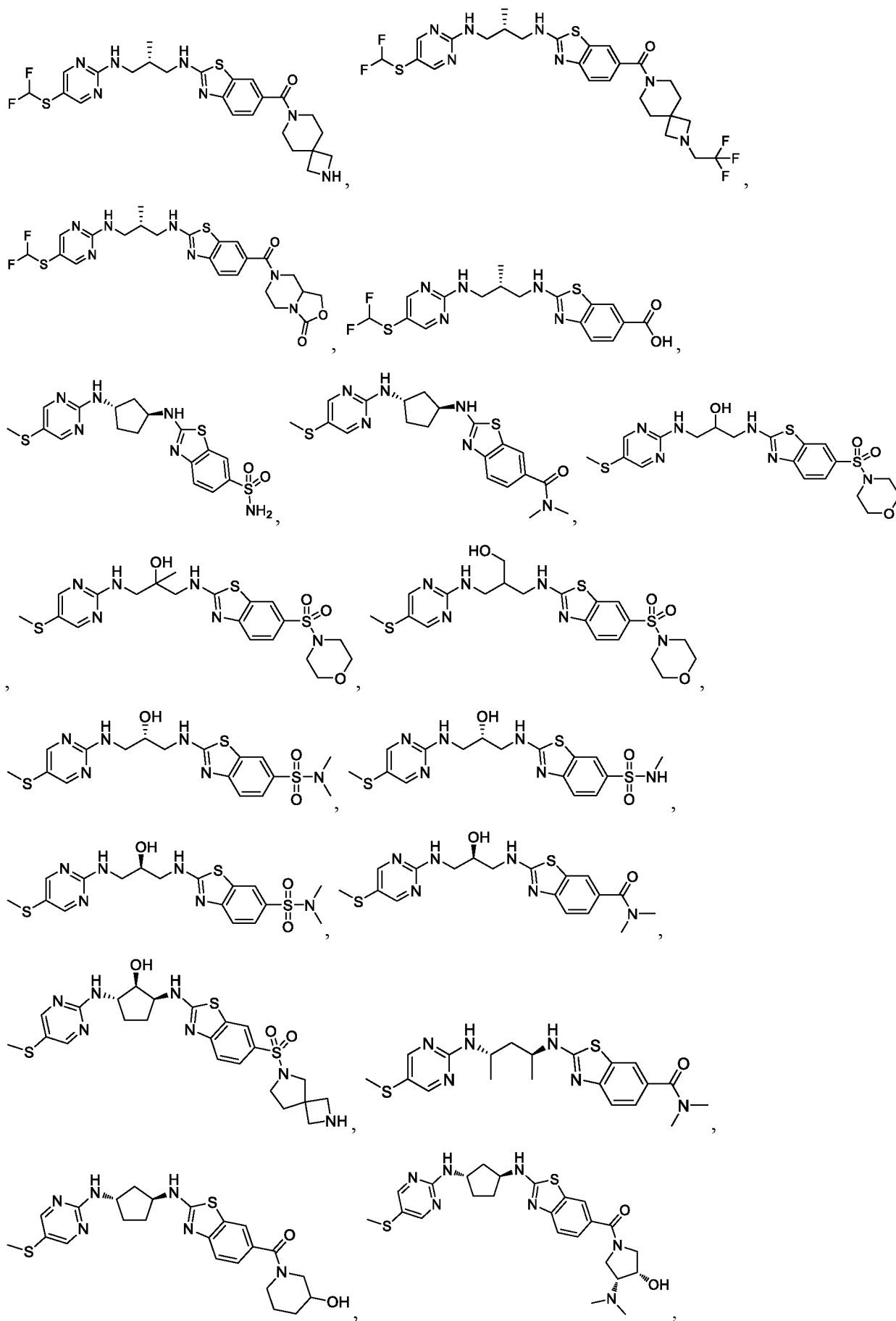


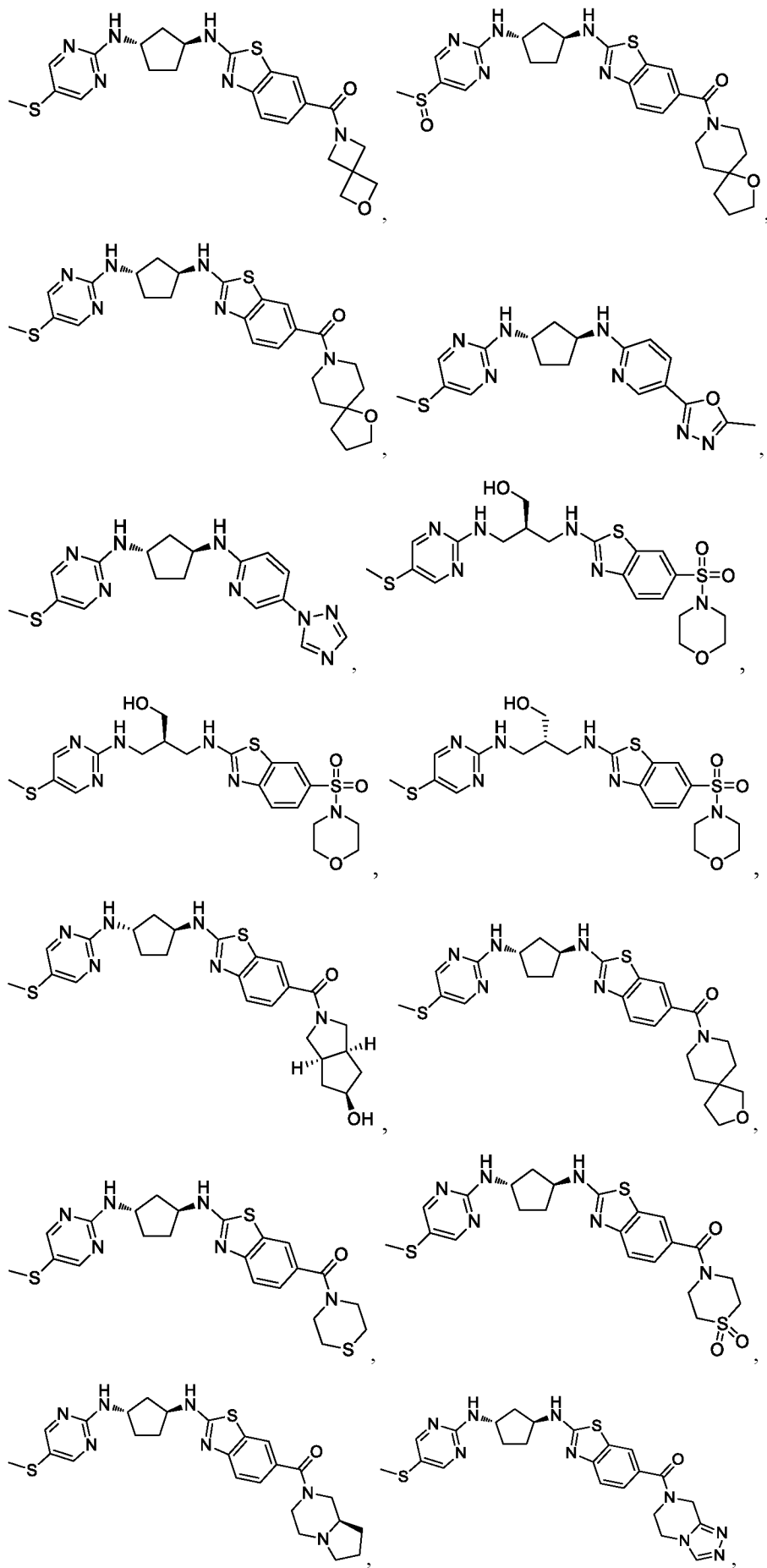


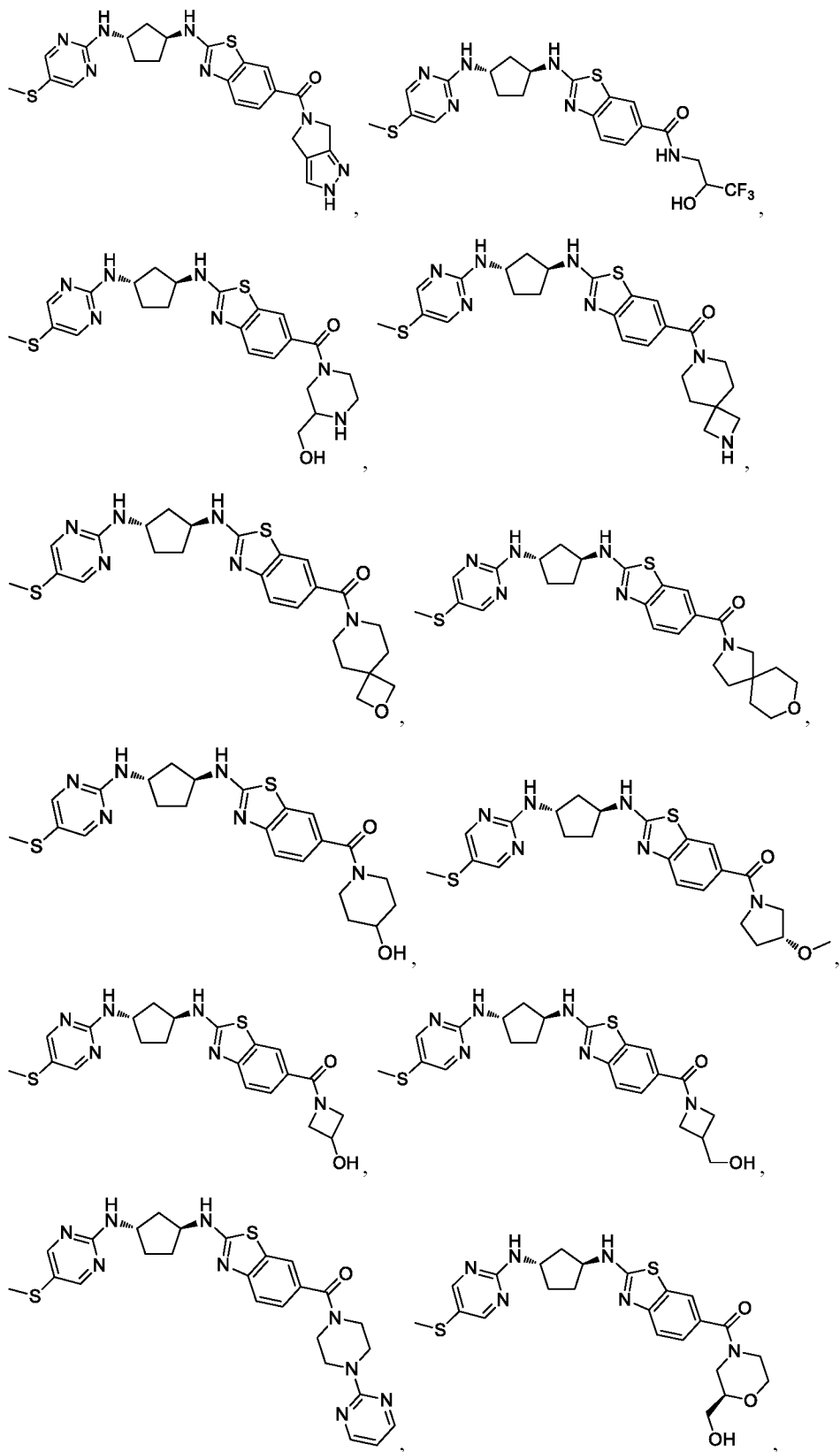


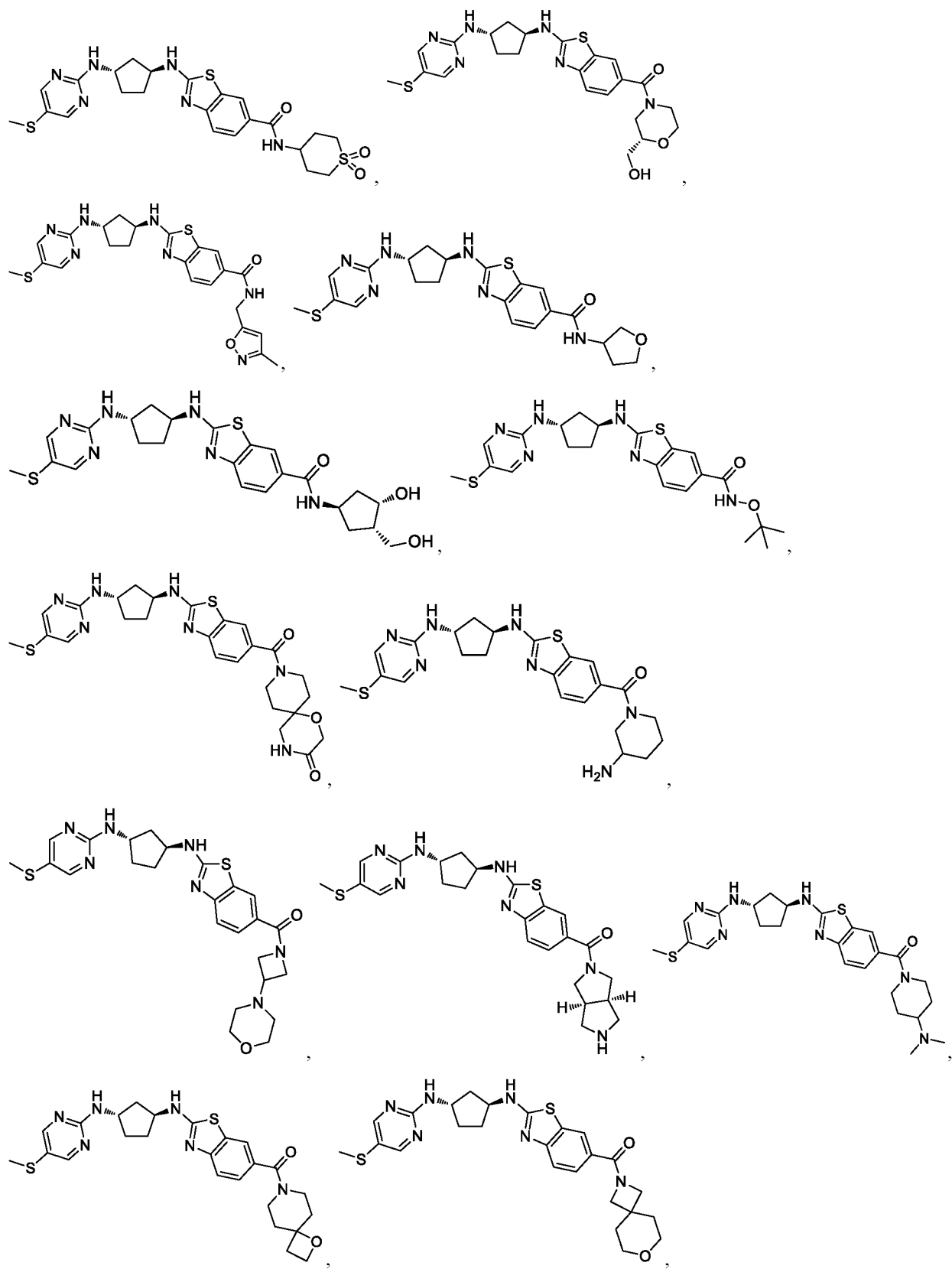


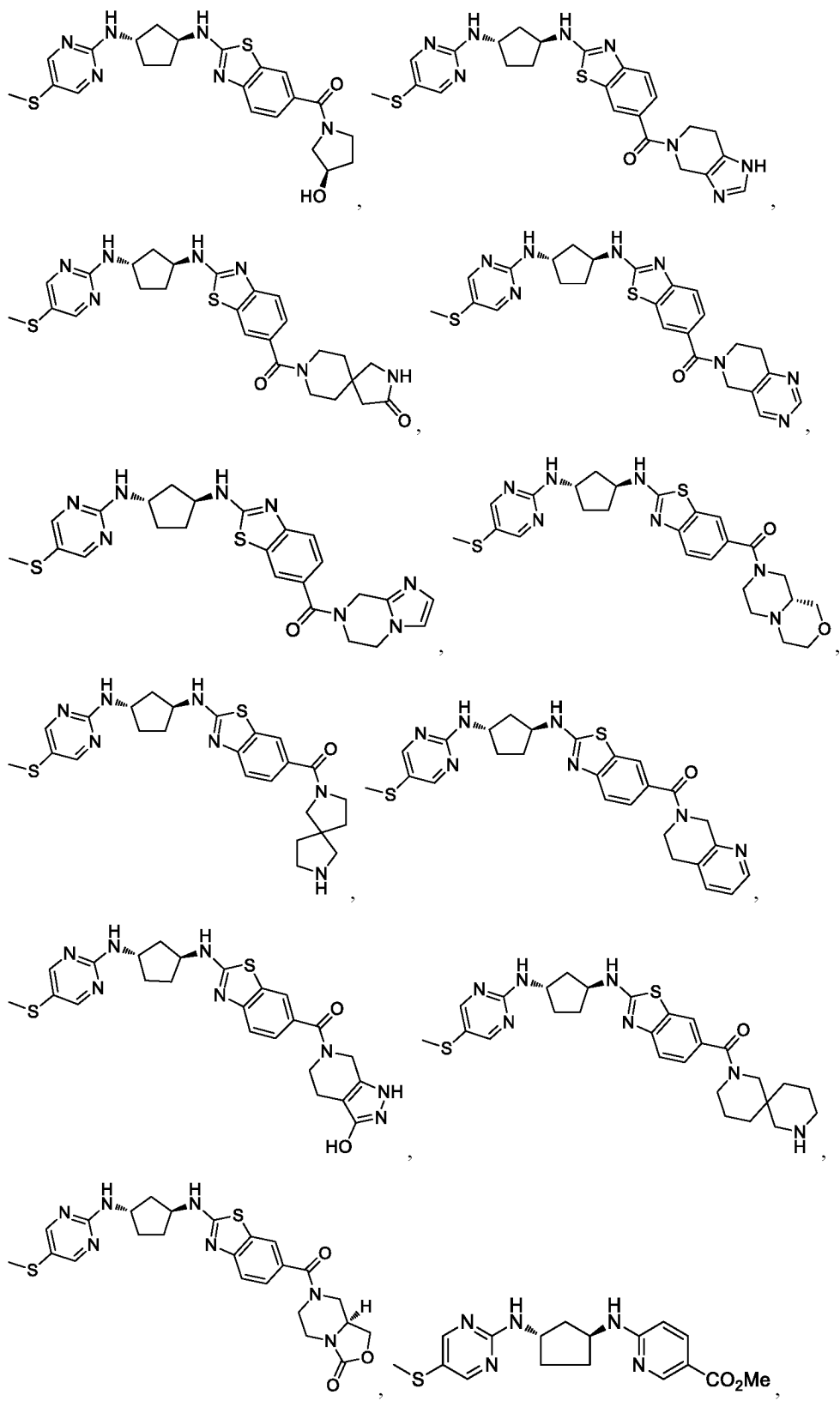


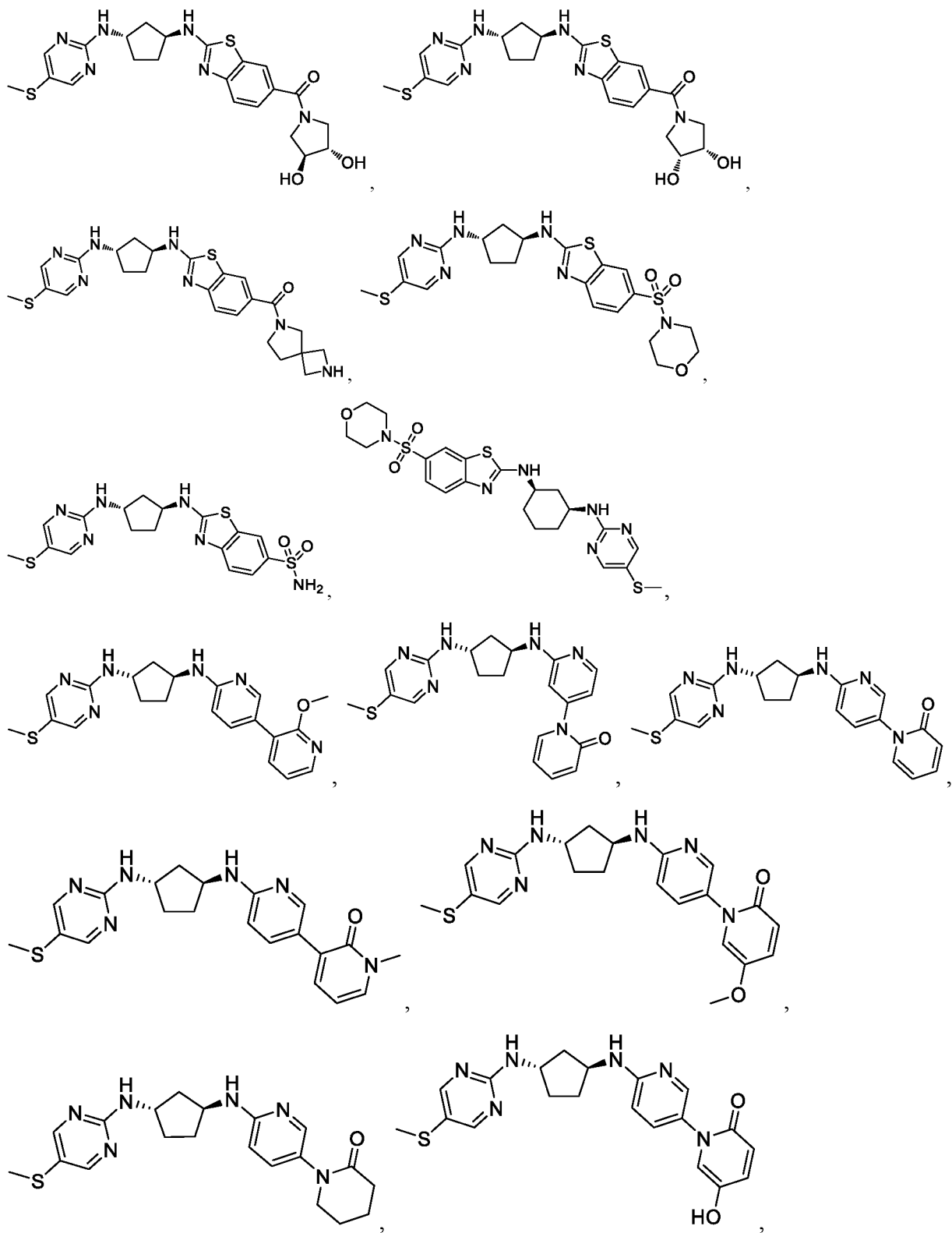


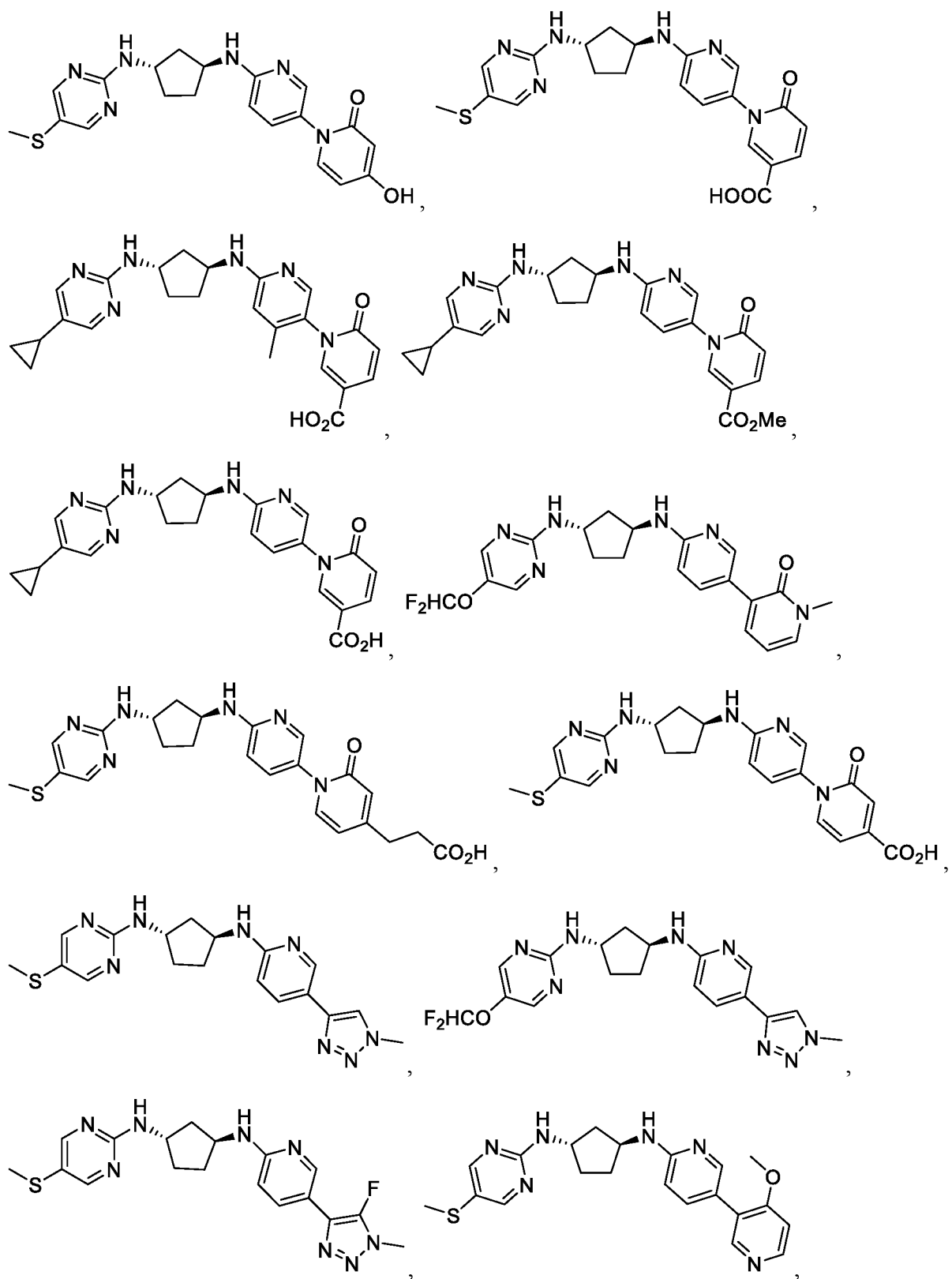


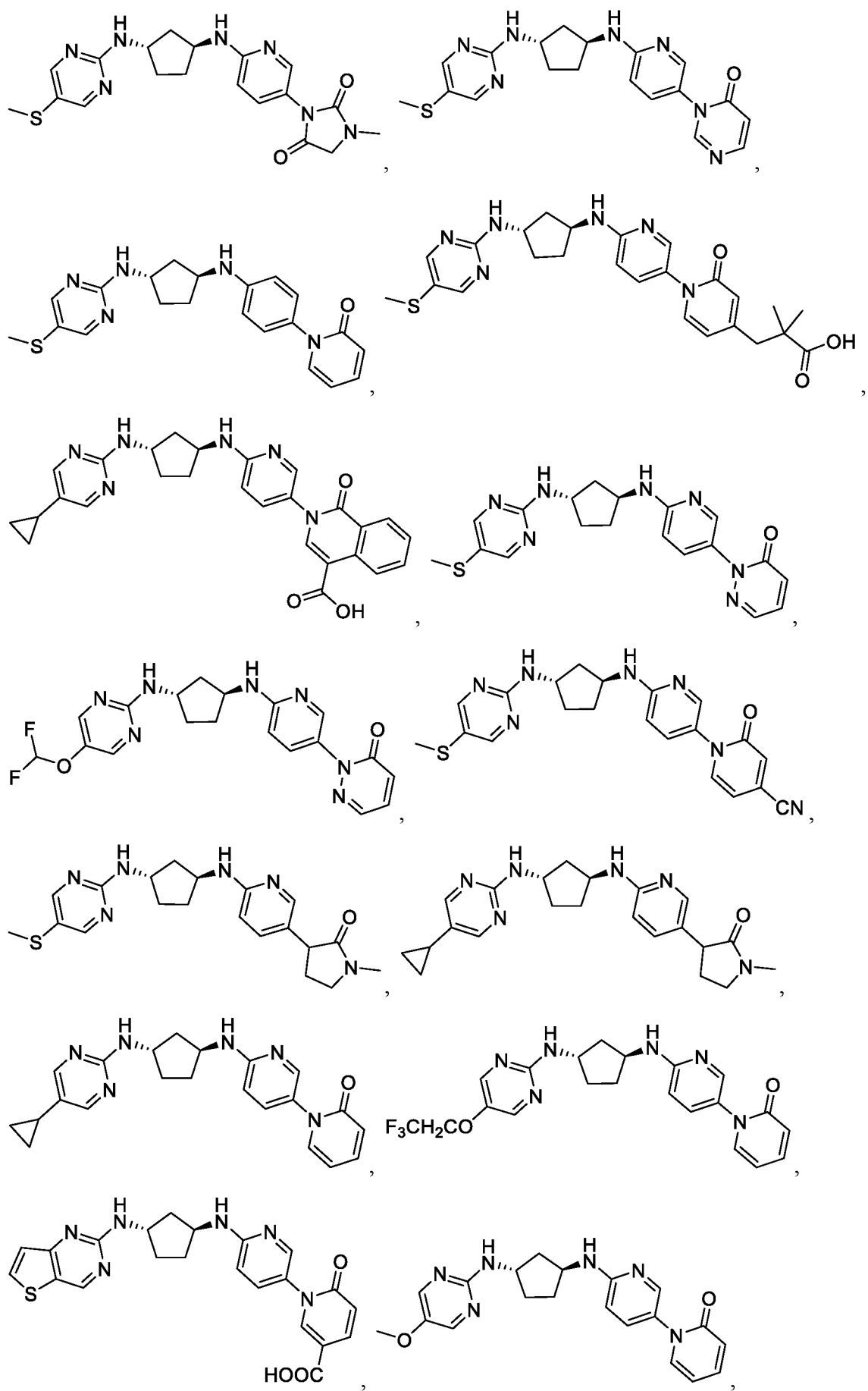


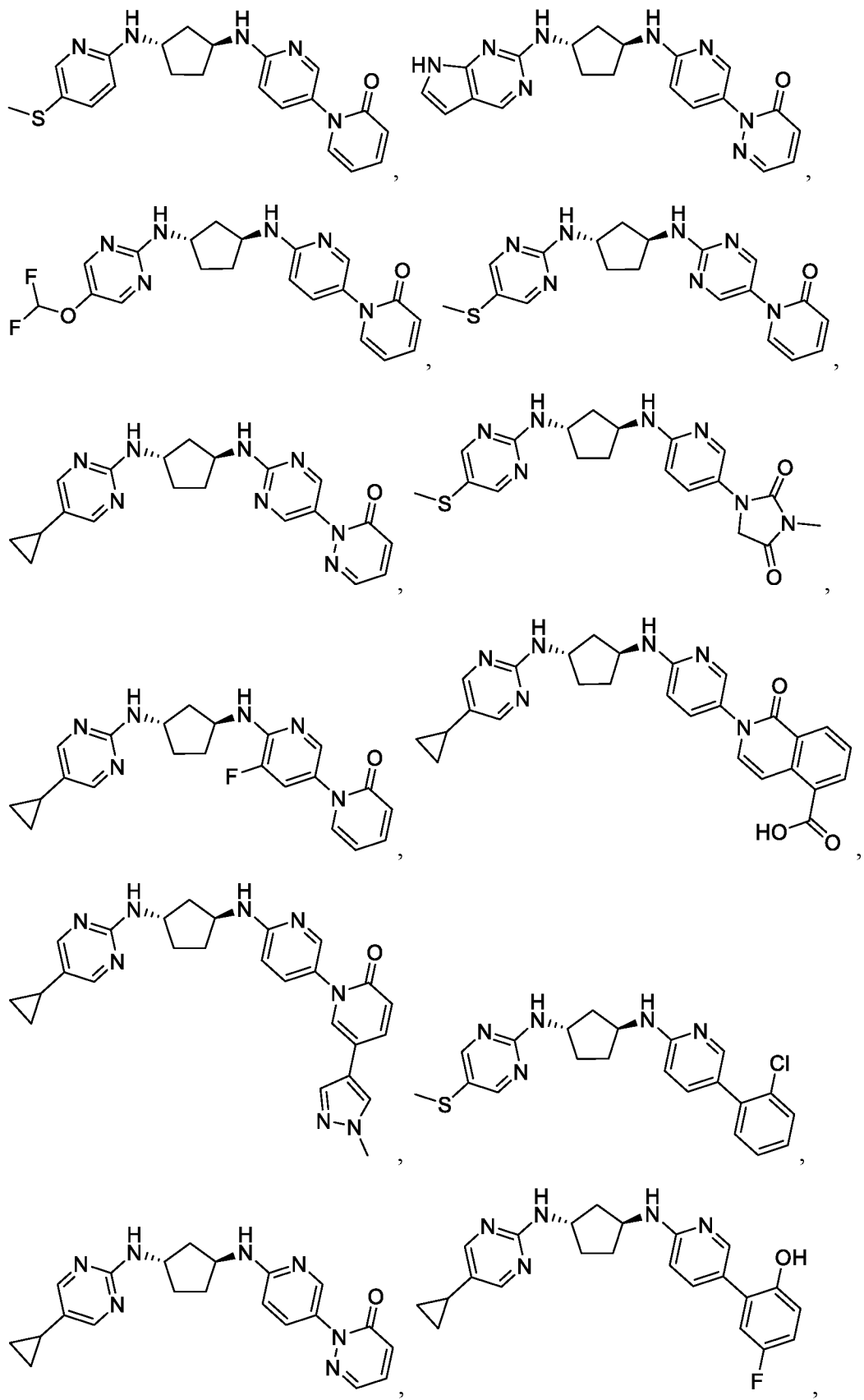


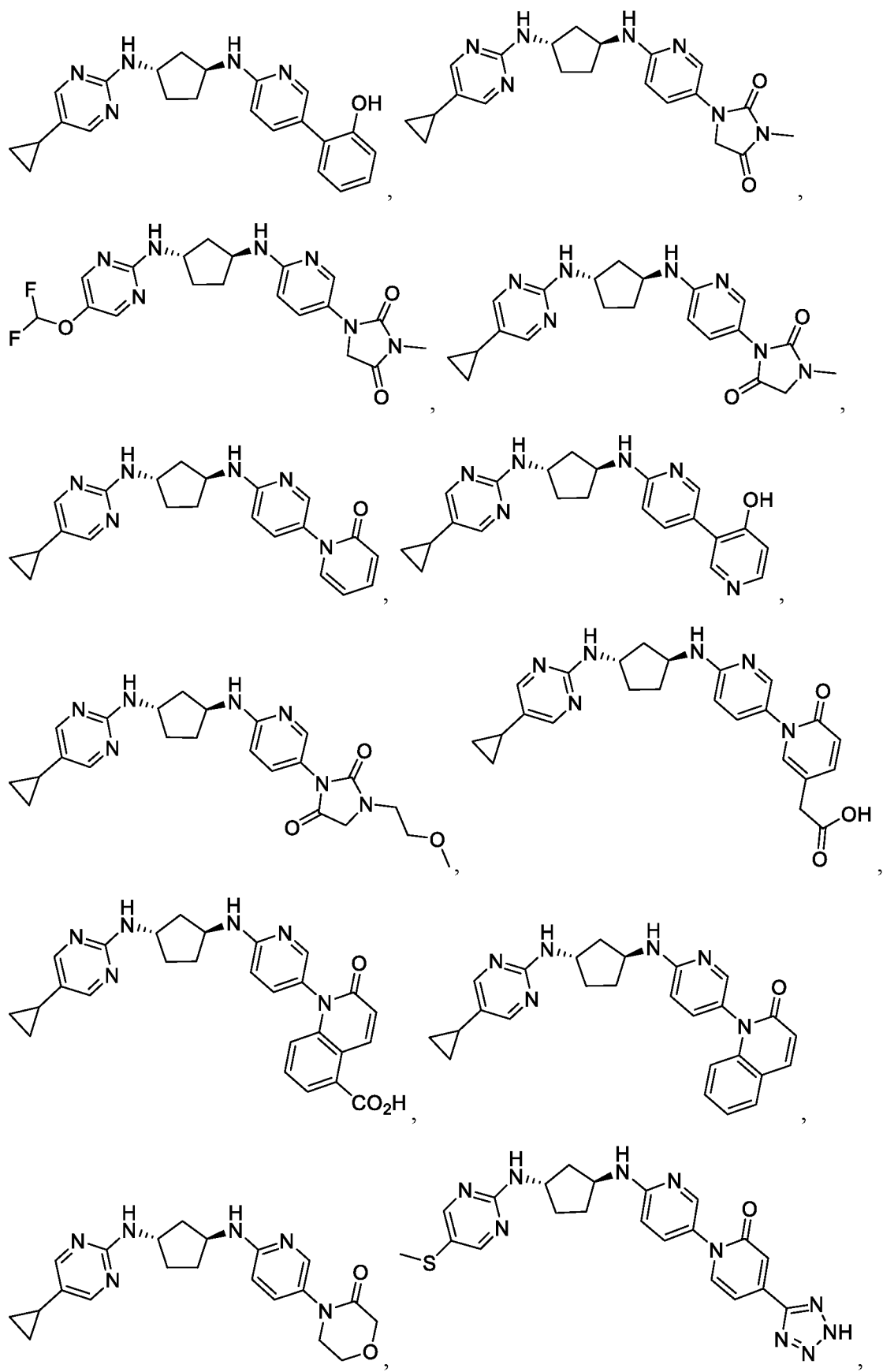


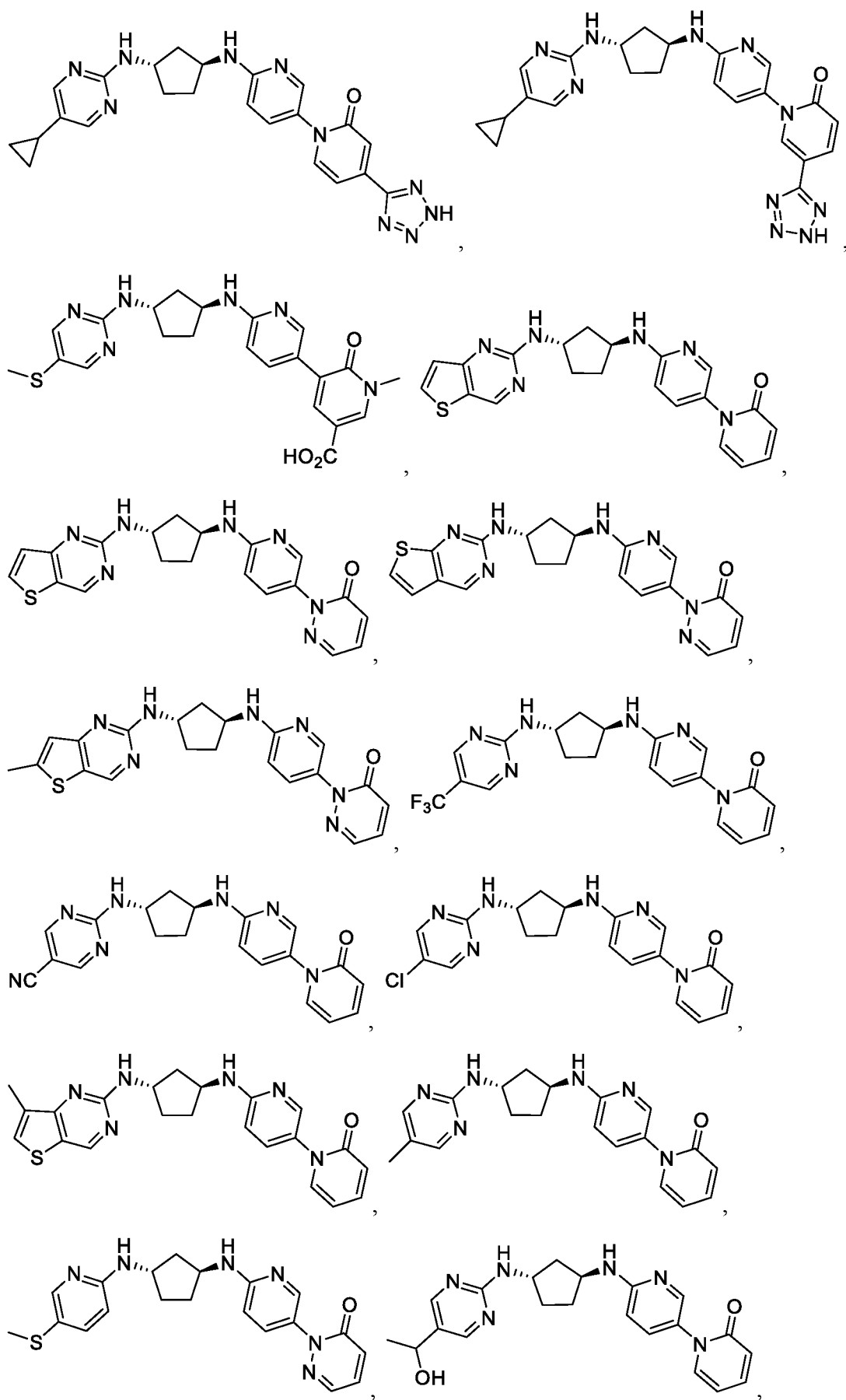


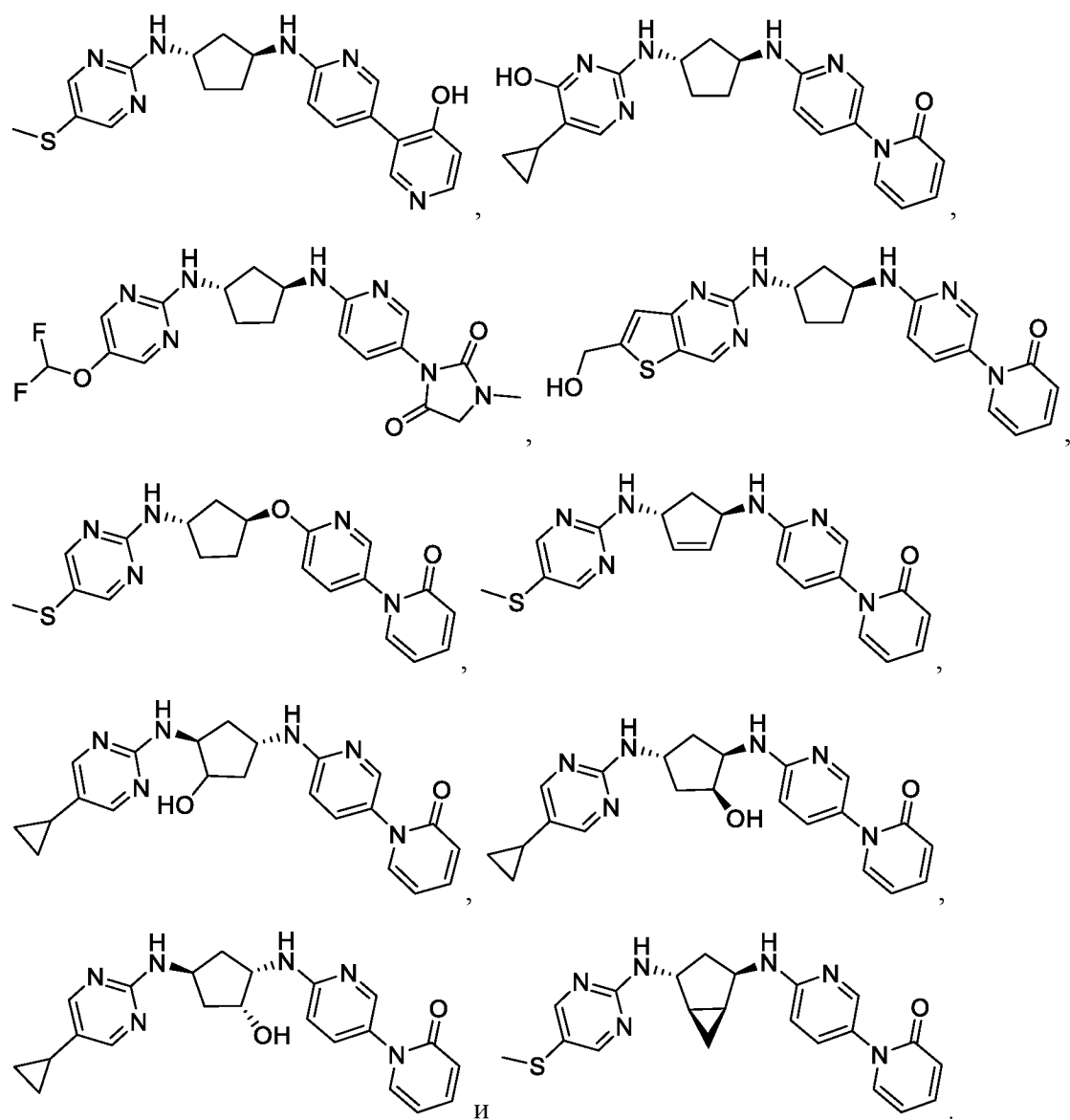




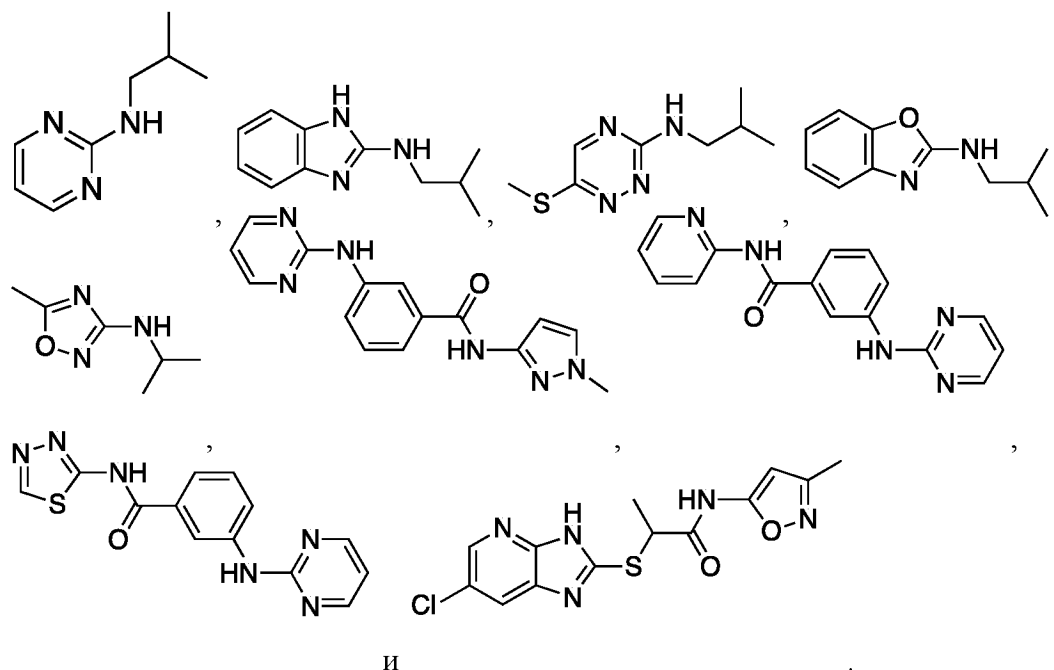








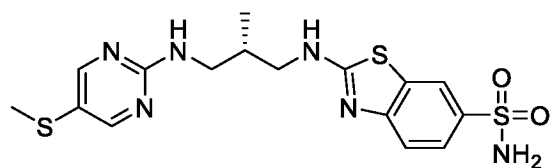
72. Способ по п. 20, где ингибитор выбран из



73. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-72 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

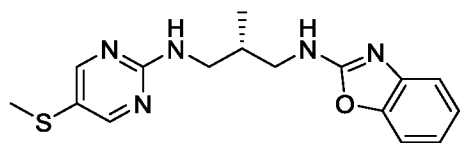
74. Способ по п. 10, где ингибитор содержит один фрагмент-акцептор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Ser642, один фрагмент-акцептор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Val644, и один фрагмент-донор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Ala637.

75. Способ по п. 74, где ингибитор представляет собой



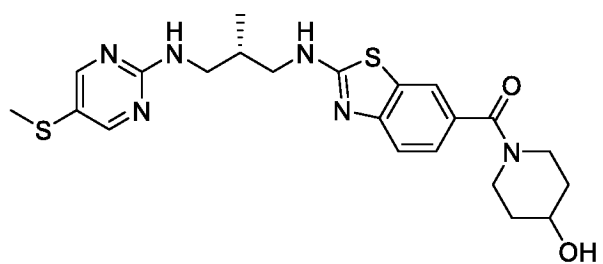
76. Способ по п. 10, где ингибитор содержит один фрагмент-донор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Ala637, и один фрагмент, обуславливающий стэкинг-взаимодействие катион-пи, способный связываться с аминокислотой Arg495.

77. Способ по п. 76, где соединение представляет собой



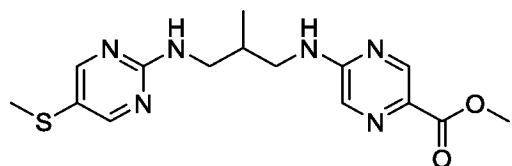
78. Способ по п. 10, где ингибитор содержит один фрагмент-донор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Ala637, один фрагмент-донор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Thr641, один фрагмент-акцептор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком His643, один фрагмент, обуславливающий стэкинг-взаимодействие катион-пи, способный связываться с аминокислотным остатком Arg495, и фрагмент, обуславливающий стэкинг-взаимодействие катион-пи, способный связываться с аминокислотным остатком His591.

79. Способ по п. 78, где соединение представляет собой

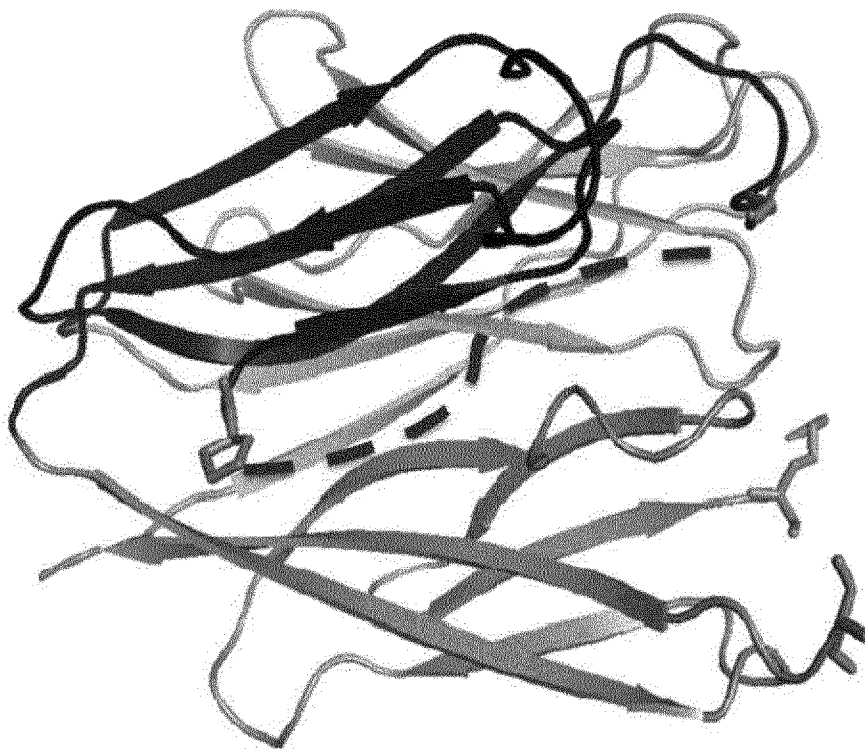


80. Способ по п. 10, где ингибитор содержит один фрагмент-донор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Ala637, один фрагмент-акцептор Н-связи, способный связываться с аминокислотным остатком Val644, и один фрагмент, обуславливающий стэкинг-взаимодействие катион-пи, способный связываться с аминокислотой 591.

81. Способ по п. 80, где соединение представляет собой

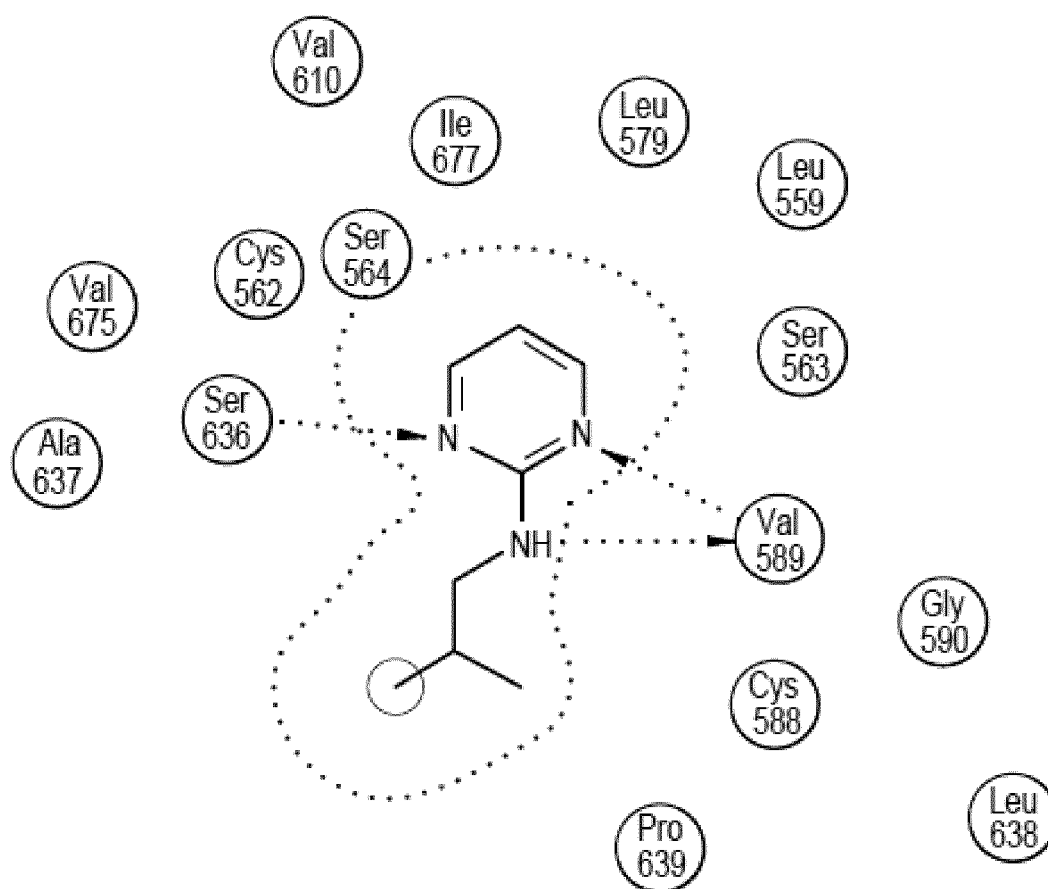


Фиг. 1

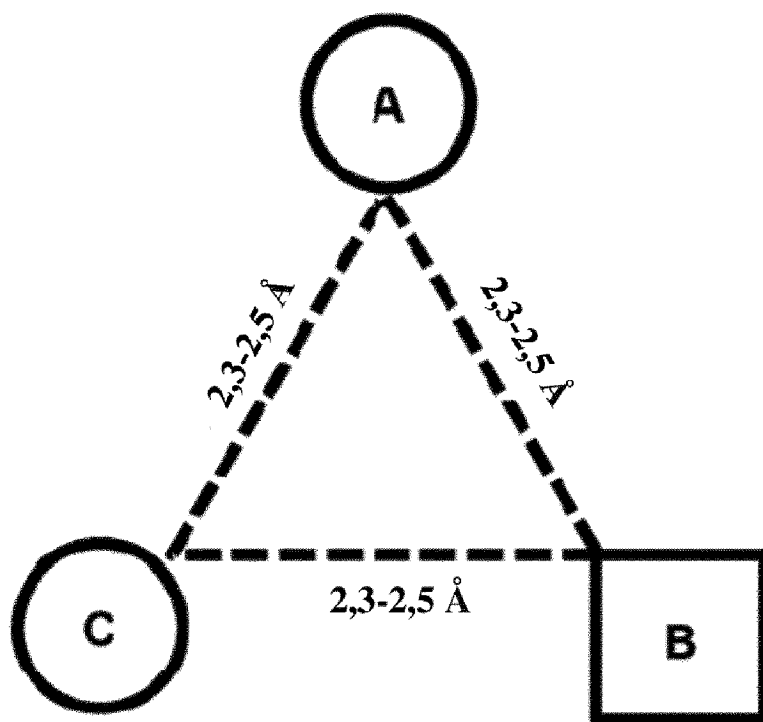


Неупорядоченные сегменты в PCSK9

Фиг. 2



Фиг. 3



Акцептор водородной связи

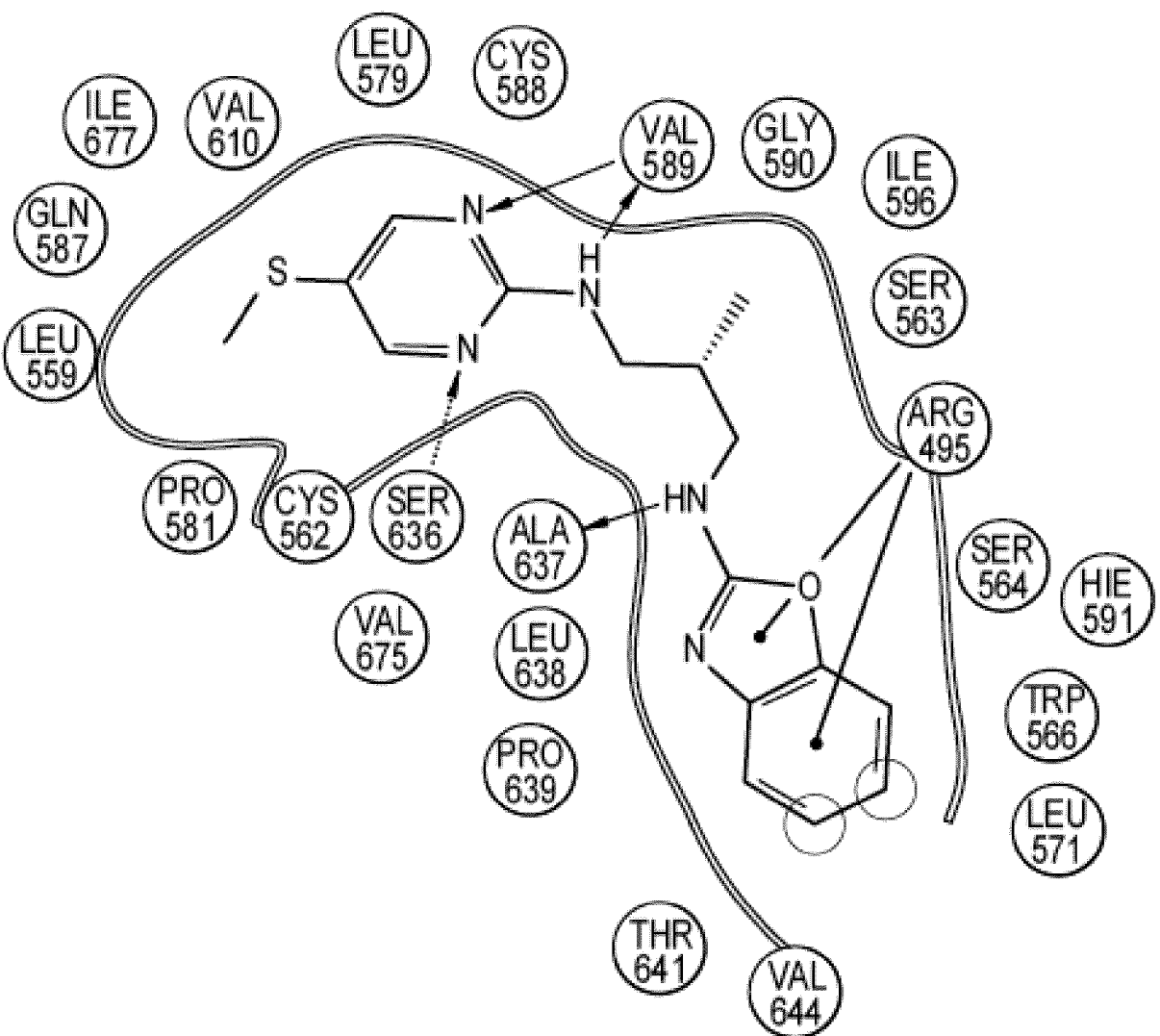


Донор водородной связи

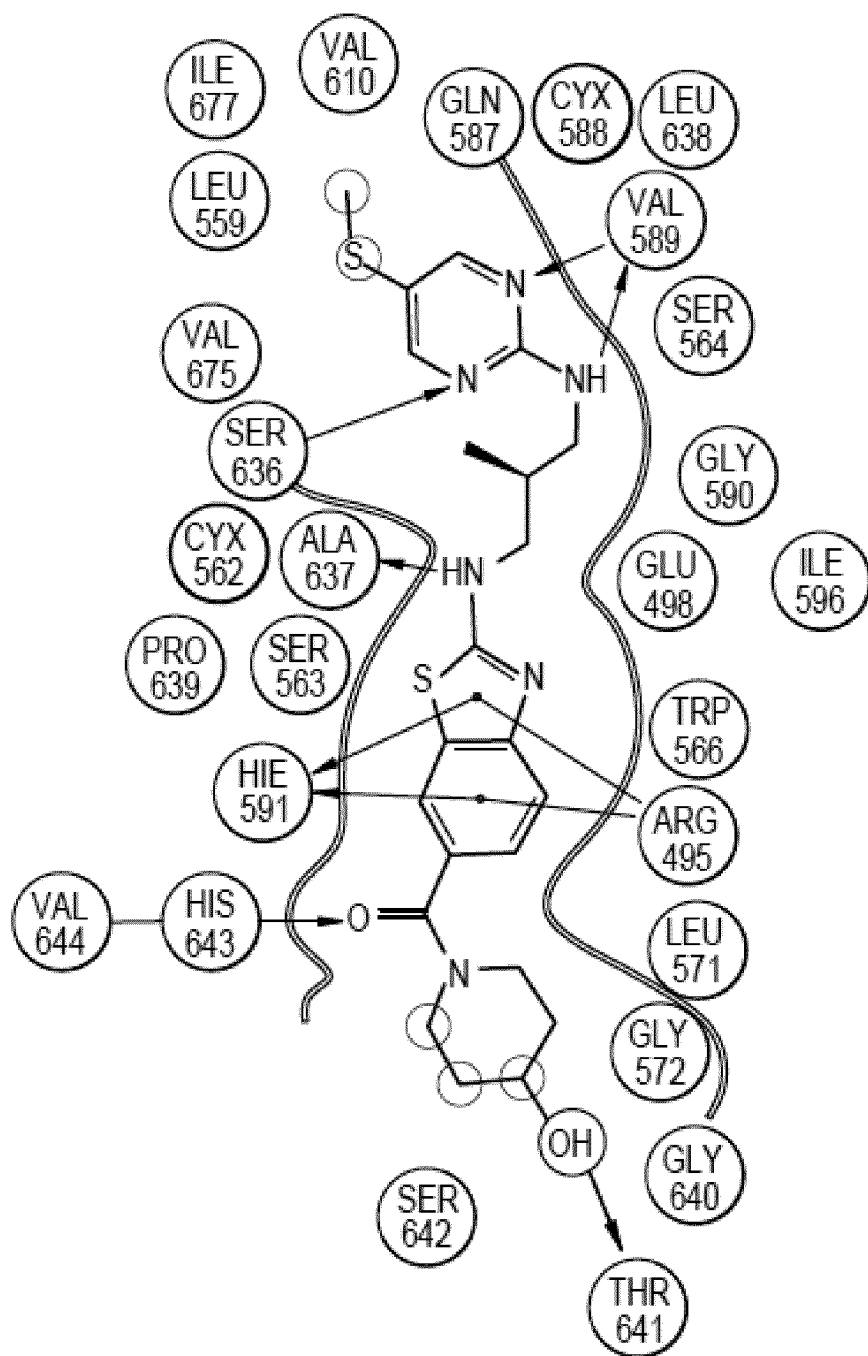


к ответу на запрос формальной экспертизы от 24.09.2021

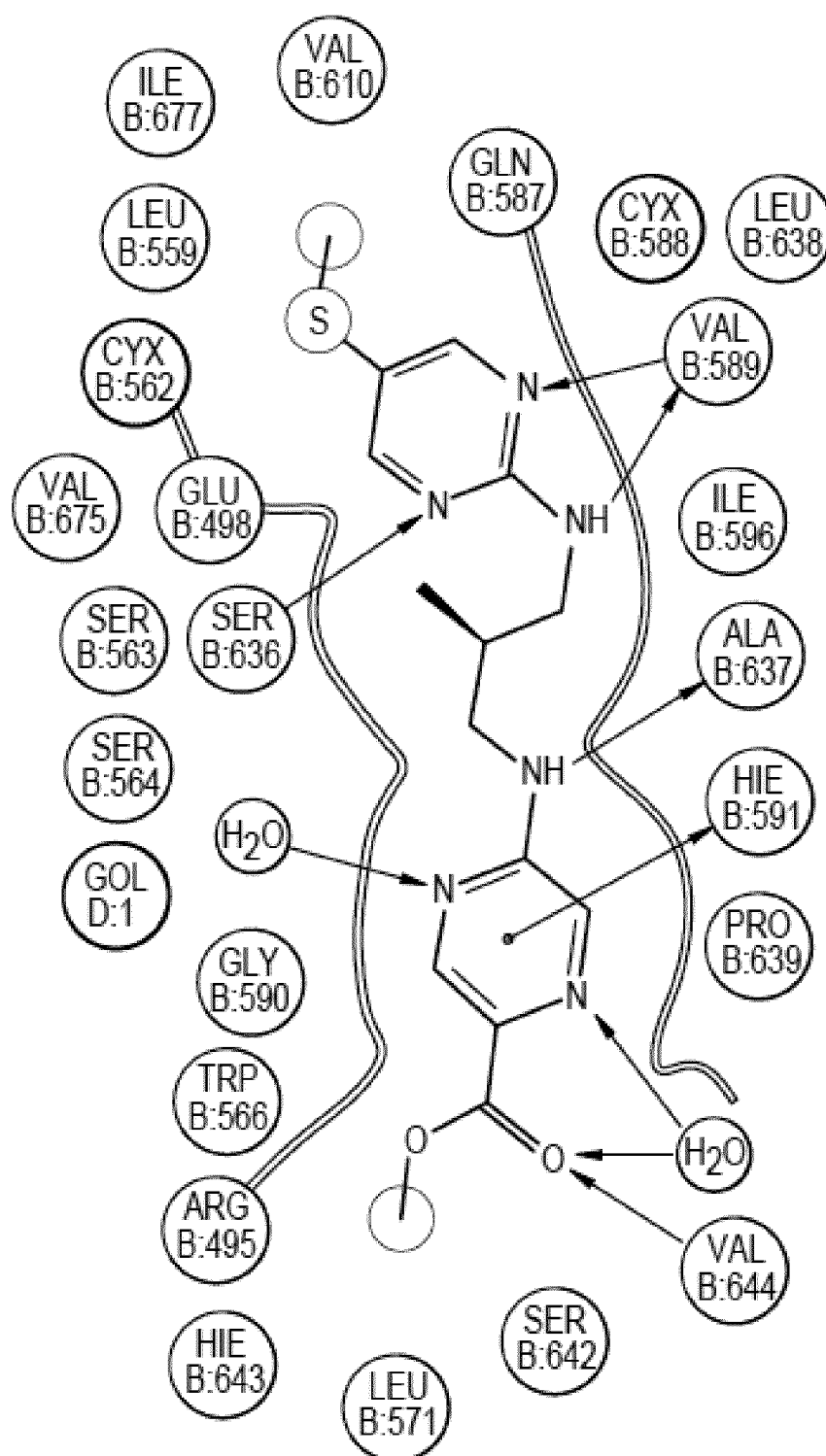
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9

