(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191892 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.24

(22) Дата подачи заявки
2020.01.16

(51) Int. Cl. *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PCSK9 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/794,234**
(32) **2019.01.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/013881**
(87) **WO 2020/150473 2020.07.23**
(88) **2021.02.04**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Серрано-Ву Майкл Х. (US), Чэмберс Марк, Голдсмит Эрика, Тирни Джейсон, Джанду Карамджит, Кларк Девид, Хинчлифф Пол (GB)

(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 новым гетероарильным соединениям и фармацевтическим препаратам на их основе. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения или предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний и способам лечения сепсиса или септического шока с применением новых гетероциклических соединений, раскрытых в данном документе.

202191892 A1

202191892 A1

Ингибиторы PCSK9 и способы их применения

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 62/794234, 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 A (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, ввиду 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.

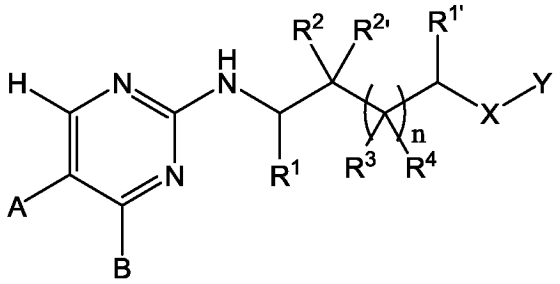
Два моноклональных антитела (mAb), которые селективно связываются с внеклеточным PCSK9 и предупреждают его взаимодействие с рецептором LDL, представляющие собой алирокумаб и эволокумаб, недавно получили одобрение FDA для применения с целью снижения уровней LDL-холестерина. В клинических испытаниях алирокумаб 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.

Сердечно-сосудистые заболевания часто требуют осуществления их 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),



(I),

где:

A выбран из H, галогена, гидрокси, алкила, тиоалкила, 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, 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

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

Y выбран из арила, гетероарила и гетероциклила;

и

n равняется 0 или 1.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, подходящая для применения по отношению к субъекту при лечении или предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая эффективное количество любого из соединений, описанных в данном документе (например, соединения согласно 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, как описано в данном документе.

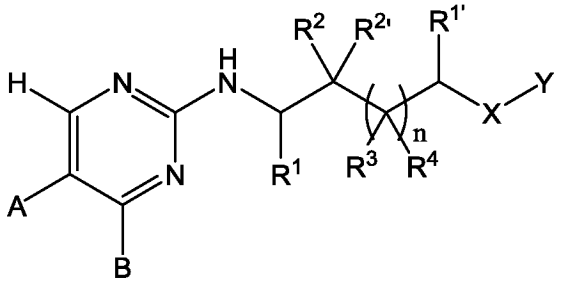
В данном документе раскрыты способы лечения заболеваний и состояний, применительно к которым благоприятный эффект оказывает ингибирование PCSK9. Такие заболевания включают без ограничения сердечно-сосудистые заболевания, такие как гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гиперлипопротеинемия, гипертриглицеридемия, 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.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе раскрыты соединения формулы (I),



(I),

где:

A выбран из H, галогена, гидрокси, алкила, тиоалкила, 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, 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

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

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

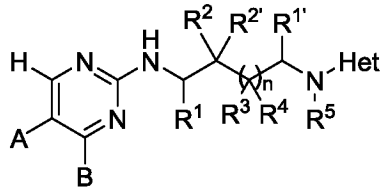
каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H или алкил;

Y выбран из арила, гетероарила и гетероциклила;

и

n равняется 0 или 1.

В данном документе раскрыты соединения формулы (I'),



(I'),

где:

A выбран из H, галогена, алкила, тиоалкила, 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 гетероциклильное кольцо; или

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

Het представляет собой гетероарил или гетероциклил; 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, тиоалкила, алкила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-C(O)OR^6$ 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 тиоалкил. B

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 циклоалкил. 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 пирролильного 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 гетероциклил.

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 циклоалкил 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 циклопентильное кольцо, такое как *S,S*-циклопентил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильное кольцо замещено гидроксилом или гидроксиалкилом.

В определенных вариантах осуществления R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, алкиламино, циано и гидроксила. 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, гидрокси и гетероциклила. 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 гетероциклильное кольцо. В других вариантах осуществления $R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное 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 гетероциклильное 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 гетероциклильное кольцо. В других вариантах осуществления R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо. В других вариантах осуществления R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

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

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, пиразолила 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, гидрокси, карбокси, -CO_2алкила 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, тиазолопириндинил, хинолинил и хиноксалинил. Бициклический гетероарил может являться незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, тиоалкила, 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 тиоалкила, 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 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.

В определенных вариантах осуществления 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.

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, триазолила и пиразолила. 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, гидрокси, диметиламино, этоксикарбонила, фенила, метоксифенила, оксадиазолила, тетразолила, 2-метилтетразолила, триазолила, 1-метилтриазолила, 4-метилтриазолила и 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онила. 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(5Hn)-она, морфолина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, 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-диазаспиро[5,5]ундецена, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразина, октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина, тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 2-окса-8-азаспиро[4.5]декана, тетрагидропирроло[3,4-c]пиразола, тиоморфолина, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, 2,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она, тетрагидро-1,7-нафтиридина, 1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-она, тетрагидропирроло[3,4-d]имидазола, пиримидина, 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана, гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-она, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[c]пиррола, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина, 2,7-диазаспиро[4.4]нонана, 2,6-диазаспиро[3.4]октана, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана, 1-окса-8λ^2-азаспиро[4.5]декана, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, тетрагидрофурана, оксадиазола, триазола, пиридинона, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3(2H)-она, пиперидинона, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана, 5-окса-2,7-диазаспиро[3.5]нонана, пиразола и пиридазин-3(2H)-она.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкоксикарбонила, галогена, гидрокси, циано, карбокси и гетероциклила. В определенных вариантах осуществления гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, этоксикарбонила, галогена, гидрокси, 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, как описано 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”, “вмещающий” 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” принят в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил-C(O)-, предпочтительно алкил-C(O)-.

Термин “ациламино” принят в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбил-C(O)NH-.

Термин “ацилокси” принят в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбил-C(O)O-, предпочтительно алкил-C(O)O-.

Термин “алкокси” относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней атом кислорода. Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин “алкоксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-O-алкил.

Термин “алкенил”, применяемый в данном документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и включает как “незамещенные алкенилы”, так и “замещенные алкенилы”, последние из которых относятся к фрагментам алкенила, содержащим 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, карбоциклильными, арильными, гетероциклильными или гетероарильными группами.

Термин “алкильная” группа или “алкан” означает неразветвленный или разветвленный неароматический углеводород, который полностью насыщен. 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_6алкильные 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 указанно иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамоил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил 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, сульфонамидо, сульфамоил и сульфонат) и силильных групп, а также эфиров, алкилтиогрупп, карбонилов (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}” применяется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, он включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин “C_{x-y}алкил” относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включающим 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_0алкил

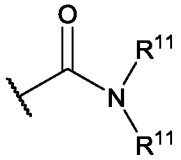
обозначает атом водорода, где группа находится в конечном положении, если связь является внутренней. Термины “C_{2-y}алкенил” и “C_{2-y}алкинил” относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группами, аналогичным по длине и возможному замещению алкилами, описанными выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

Термин “алкиламино”, применяемый в данном документе, относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин “алкилтио”, применяемый в данном документе, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкил-S-.

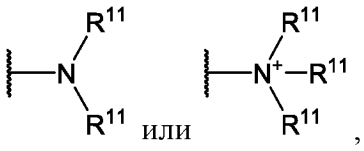
Термин “алкинил”, применяемый в данном документе, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и включает как “незамещенные алкинилы”, так и “замещенные алкинилы”, последние из которых относятся к фрагментам алкинила, содержащим заместители, заменяющие атом водорода 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, карбоциклильными, арильными, гетероциклильными или гетероарильными группами.

Термин “амид”, применяемый в данном документе, относится к группе



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.

Термины “амин” и “амино” приняты в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагментам, которые могут быть представлены

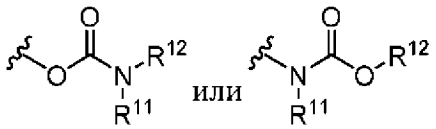


где каждый R^{11} независимо представляет собой атом водорода или гидрокарбильную группу, или два R^{11}, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин “аминоалкил”, применяемый в данном документе, относится к алкильной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

Термин “аралкил”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин “арил”, применяемый 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, при этом, 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” принят в данной области техники и относится к группе



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”, применяемые в данном документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, 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 “сочлененный карбоцикл” относится к бициклическому карбоциклу, в котором в каждом из колец два смежных атома являются общими с другим кольцом. Каждое кольцо сочлененного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть сочленено с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, насколько позволяет валентность, включена в определение “карбоциклический”. Иллюстративные “карбоциклы” включают циклопентан, 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 сочлененные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-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 полностью насыщен. “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 “сочлененный циклоалкил” относится к

бициклическому циклоалкилу, в котором в каждом из колец два смежных атома являются общими с другим кольцом. Второе кольцо сочлененного 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”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин “карбонат” принят в данной области техники и относится к группе -OCO_2-R^{10}, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин “карбокси”, применяемый в данном документе, относится к группе, представленной формулой -CO_2H.

Термин “сложный эфир”, применяемый в данном документе, относится к группе -C(O)OR^{10}, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин “эфир”, применяемый в данном документе, относится к гидрокарбильной группе, связанной посредством атома кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, заместитель гидрокарбильной группы, представляющий собой эфир, может представлять собой гидрокарбил-O-. Эфиры могут быть либо симметричными, либо несимметричными. Примеры эфиров включают без ограничения гетероцикл-O-гетероцикл и арил-O-гетероцикл. Эфиры включают “алкоксиалкильные” группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-O-алкил.

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

Термины “гетаралкил” и “гетероаралкил”, применяемые в данном документе, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной 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 “гетарил” включают замещенные или незамещенные ароматические структуры с одним кольцом, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов,

более предпочтительно один или два гетероатома. Термины “гетероарил” и “гетарил” 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, при этом, 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”, применяемый 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” относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры 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, при этом, 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”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин “гидрокарбил”, применяемый в данном документе, относится к группе, которая связана посредством атома углерода, который не имеет заместителей, представляющих собой =O или =S, и 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 связующем 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”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Когда термин “низший” применяется вместе с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, то он включает группы, где в заместителе присутствуют десять или менее атомов, отличных от атомов водорода, предпочтительно шесть или меньше. “Низший алкил”, например, относится к алкильной группе, 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 гидроксиалкила и аралкила (в таком случае, например, атомы в арильной группе не учитывают, когда считают атомы углерода в заместителе, представляющем собой алкил).

Термины “полициклил”, “полицикл” и “полициклический” относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух смежных колец, например, кольца представляют собой “сочлененные 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.

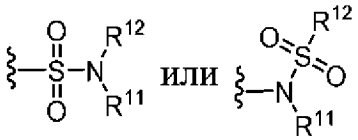
Термин “силил” относится к кремниевому фрагменту с тремя гидрокарбильными фрагментами, присоединенными к нему.

Термин “замещенный” относится к фрагментам, содержащим 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. Применяемый 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, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамоил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил 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 указанно, что химические фрагменты являются “незамещенными”, то ссылки в их отношении в данном документе понимаются как включающие замещенные варианты. Например, ссылка в отношении “арильной” группы или фрагмента потенциально включает как замещенный, так и незамещенный варианты.

Термин “сульфат” принят в данной области техники и относится к группе - OSO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин “сульфонамид” принят в данной области техники и относится к группе, представленной 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” принят в данной области техники и относится к группе -S(O)-R^{10}, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин “сульфонат” принят в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

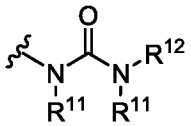
Термин “сульфон” принят в данной области техники и относится к группе -$S(O)_2$-R^{10}, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин “тиоалкил”, применяемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин “сложный тиоэфир”, применяемый в данном документе, относится к группе -C(O)SR^{10} или -SC(O)R^{10}, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин “тиоэфир”, применяемый в данном документе, представляет собой эквивалент эфира, где атом кислорода заменен атомом серы.

Термин “мочевина” принят 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” относится к группе 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. В определенных вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению обогащены такими изотопно-мечеными веществами (например соединениями, где распределение изотопов в соединениях отличается от естественного или типичного распределения изотопов).

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^{2}H и ^{3}H, 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. ^{3}H, 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. ^{2}H, 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% ee, приблизительно 40% ee, приблизительно 50% ee, приблизительно 60% ee, приблизительно 70% ee, приблизительно 80% ee, приблизительно 90% ee или даже приблизительно 95% или более ee. 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 указанно, 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.

Как используется в данном документе, терапевтическое средство, которое “предупреждает” нарушение или состояние, относится к соединению, 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 принят в данной области техники и включает введение субъекту одной или более 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 согласно настоящему изобретению (например, соединение формулы (I)). Распространенный способ получения пролекарства предусматривает включение одного или нескольких выбранных фрагментов, которые гидролизируются 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”, применяемое в данном документе, относится к количеству, достаточному для достижения требуемого биологического эффекта. “Терапевтически эффективное количество”, применяемое в данном документе, относится к количеству, достаточному 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.

Способы применения

Ген PCSK9 был идентифицирован с применением методик генетического картирования с использованием ДНК от субъектов с аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией (Abifadel, et al. *Nat. Genet.* 2003 34:154-6). Кодируемый 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 способ ингибирования PCSK9 применяется в отношении субъекта, нуждающегося в этом, вследствие чего обеспечивается лечение заболевания или нарушения, опосредуемых PCSK9.

Также в данном документе раскрыты способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредуемых PCSK9, включающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения заболевания или нарушения, опосредуемых PCSK9, включающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы предупреждения заболевания или нарушения, опосредуемых PCSK9, включающие 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, ввиду чего свободные LPS избыточно стимулируют иммунный ответ организма в отношении патогена, что приводит к развитию сепсиса. Ингибирование PCSK9 является целесообразным для сохранения функции рецептов 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, включающие 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.

Варианты комбинированного лечения

Раскрытые соединения и композиции могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, подходящие для лечения, направленного против высоких уровней LDL и триглицеридов. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств с соединением согласно настоящему изобретению приводит к синергетическому эффекту. В определенных вариантах осуществления совместное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств приводит к аддитивному эффекту.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения заболевания или нарушения, опосредуемых PCSK9, включает введение ингибитора PCSK9 совместно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PCSK9 представляет собой соединение формулы (I). Другие терапевтические средства могут включать моноклональные антитела, такие как алирокумаб, эволокумаб, бокоцизумаб, RG7652, LY3015014 и mAb316P. Дополнительные иллюстративные антитела включают описанные в WO/2015/140079, WO/2015/142668, WO/2015/123423, WO/2015/073494, WO/2015/054619, WO/2014/197752, WO/2014/194111, WO/2014/194168, WO/2014/028354, WO/2013/039969, WO/2013/016648, WO/2012/101251, WO/2012/101253, WO/2012/101252, WO/2014/209384, WO/2014/150983, WO/2014/144080, WO/2013/166448, WO/2012/154999, WO/2013/008185, WO/2015/200438, WO/2014/107739, WO/2013/188855, WO/2013/169886, WO/2013/148284, WO/2013/091103, WO/2013/039958, WO/2012/177741, WO/2012/168491, WO/2012/170607, WO/2012/109530, WO/2012/088313, WO/2012/054438, WO/2011/072263, WO/2011/053759, WO/2011/053783 и WO/2011/037791. Другие

терапевтические средства, которые могут использоваться в комбинации с раскрытыми соединениями и композициями, включают растительные алкалоиды и флавоноиды, известные своей активностью по снижению уровня холестерина, такие как берберин и кверцетин. В некоторых вариантах осуществления малые молекулы, обеспечивающие снижение уровня холестерина, такие как эзетимиб и поликозанол, могут вводиться в качестве дополнительных терапевтических средств. В определенных вариантах осуществления полипептиды, такие как BMS-962476 и белки с каркасом на основе фибронектинового домена, могут вводиться в комбинации с раскрытыми соединениями и композициями. Дополнительные иллюстративные соединения включают описанные в WO/2014/150326, WO/2014/150395, WO/2014/139008, WO/2014/140210, WO/2014/127316, WO/2014/005224, WO/2013/177536, WO/2011/152508, WO/2011/130354, WO/2011/006000 и WO/2015/077154.

В определенных вариантах осуществления дополнительными терапевтическими средствами могут являться статины, такие как аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин. В других вариантах осуществления раскрытые соединения могут вводиться совместно с HMG-CoA-редуктазой.

Любой ингибитор HMG-CoA-редуктазы может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Превращение 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента A (HMG-CoA) в мевалонат представляет собой раннюю и лимитирующую скорость стадию пути биосинтеза холестерина. Данная стадия катализируется ферментом HMG-CoA-редуктазой. Статины ингибируют катализ HMG-CoA-редуктазой данного превращения.

Термин ингибитор HMG-CoA-редуктазы относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование гидроксиметилглутарилкофермента A в мевалоновую кислоту, которое катализируется ферментом HMG-CoA-редуктазой. Такое ингибирование с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 и ссылки, цитируемые в нем). Различные такие соединения описываются и упоминаются ниже, однако другие ингибиторы HMG-CoA-редуктазы будут хорошо известны специалистам в данной области техники. В патенте США № 4231938 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются

определенные соединения, выделенные после культивирования микроорганизма, принадлежащего к роду Aspergillus, как например ловастатин. Также, в патенте США № 4444784 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются синтетические производные вышеупомянутых соединений, как например симвастатин. Также, в патенте США № 4739073 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные замещенные индолы, как например флувастатин. Также, в патенте США № 4346227 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются производные ML-236B, как например правастатин. Также, в EP-491226A (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные пиридилдигидроксигептеновые кислоты, как например церивастатин. Также, в патенте США № 5273995 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные 6-[2-(замещенные-пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-оны, как например аторвастатин и его любая фармацевтически приемлемая форма (т. е. LIPITOR®). Дополнительные ингибиторы HMG-CoA-редуктазы включают розувастатин и питавастатин.

Аторвастатин кальция (т. е. аторвастатин гемикальций), раскрытый в патенте США № 5273995, который включен в данный документ посредством ссылки, в настоящее время продается как Lipitor®.

Статины также включают такие соединения, как розувастатин, раскрытый в заменяющем патенте США RE37314 E, питивастатин, раскрытый в EP 304063 BI и US 5011930, симвастатин, раскрытый в патенте США 4444784, который включен в данный документ посредством ссылки; правастатин, раскрытый в патенте США 4346227, который включен в данный документ посредством ссылки; церивастатин, раскрытый в патенте США 5502199, который включен в данный документ посредством ссылки; мевастатин, раскрытый в патенте США 3983140, который включен в данный документ посредством ссылки; велостатин, раскрытый в патенте США 4448784 и патенте США 4450171, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки; флувастатин, раскрытый в патенте США 4739073, который включен в данный документ посредством ссылки; компактин, раскрытый в патенте США 4804770, который включен в данный документ посредством ссылки; ловастатин, раскрытый в патенте США 4231938, который включен в данный документ посредством ссылки;

дальвастатин, раскрытый в публикации заявки на выдачу европейского патента № 738510 A2; флуиндостатин, раскрытый в публикации заявки на выдачу европейского патента № 363934 Al; и дигидрокомпактин, раскрытый в патенте США 4450171, который включен в данный документ посредством ссылки.

Любой ингибитор HMG-CoA-синтазы может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин ингибитор HMG-CoA-синтазы относится к соединениям, которые ингибируют биосинтез гидроксиметилглутарилкофермента А из ацетилкофермента А и ацетоацетилкофермента А, который катализируется ферментом HMG-CoA-синтазой. Такое ингибирование с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (Meth Enzymol. 1975; 35:155-160: Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 и ссылки, цитируемые в нем). Различные такие соединения описываются и упоминаются ниже, однако другие ингибиторы HMG-CoA-синтазы будут хорошо известны специалистам в данной области техники. В патенте США № 5120729 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные бета-лактама. В патенте США № 5064856 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные спиролактона, полученные путем культивирования микроорганизма (MF5253). В патенте США № 4847271 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные оксетановые соединения, такие как производные 11-(3-гидроксиметил-4-оксо-2-оксетанил)-3,5,7-триметил-2,4-ундекадиеновой кислоты.

Любое соединение, которое уменьшает экспрессию гена HMG-CoA-редуктазы, может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Такими средствами могут являться ингибиторы транскрипции HMG-CoA-редуктазы, которые блокируют транскрипцию ДНК, или ингибиторы трансляции, которые предупреждают или уменьшают трансляцию mRNA, которая кодирует HMG-CoA-редуктазу, в белок. Такие соединения могут либо влиять на транскрипцию или трансляцию непосредственно, либо могут подвергаться биотрансформации в соединения, которые характеризуются вышеупомянутыми видами активности, с помощью одного или нескольких ферментов в каскаде биосинтеза холестерина, либо могут приводить к накоплению изопренового

метаболита, который характеризуется вышеупомянутыми видами активности. Такие соединения могут обуславливать данный эффект путем уменьшения уровней SREBP (белка, связывающего регуляторный элемент стерола) за счет ингибирования активности протеазы сайта-1 (SI P) или действия в качестве агониста рецептора оксистерола или антагониста SCAP. Такая регуляция с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). Несколько соединений описываются и упоминаются ниже, однако другие ингибиторы экспрессии гена HMG-CoA-редуктазы будут известны специалистам в данной области техники. В патенте США № 5041432 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные 15-замещенного ланостерола.

Другие оксигенированные стеролы, которые подавляют синтез HMG-CoA-редуктазы, рассмотрены в E.l. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-416).

Любое соединение, характеризующееся активностью ингибитора CETP, может служить в качестве второго соединения в средстве комбинированной терапии согласно настоящему изобретению. Термин “ингибитор CETP” относится к соединениям, которые подавляют транспорт различных сложных холестериновых эфиров и триглицеридов от HDL к LDL и VLDL, опосредуемый транспортным белком холестериновых эфиров (CETP). Такая активность по ингибированию CETP с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, патент США № 6140343). Различные ингибиторы CETP будут известны специалистам в данной области техники, например, раскрытые в принадлежащем одному и тому же правообладателю патенте США номер 6140343 и принадлежащем одному и тому же правообладателю патенте США номер 6197786. Ингибиторы CETP также описаны в патенте США номер 6723752, который включает ряд ингибиторов CETP, в том числе (2R)-3-{[3-(4-хлор-3-этилфенокси)-фенил]-[[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил]-метил]-амино}-1,1,1-трифтор-2-пропанол. Более того, ингибиторы CETP, включенные в данный документ, также описаны в заявке на патент США номер 10/807838, поданной 23 марта 2004 г. В патенте США номер 5512548 раскрываются определенные полипептидные производные, характеризующиеся активностью ингибиторов CETP, тогда как определенные CETP-ингибирующие производные розенонолактона и фосфатсодержащие аналоги сложного

холестеринового эфира раскрыты в J. Antibiot, 49(8) 815-816 (1996) и Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996) соответственно.

Любой модулятор PPAR может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин “модулятор PPAR” относится к соединениям, которые модулируют активность рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR), у млекопитающих, в частности у людей. Такая модуляция с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами, известными в литературе. Полагают, что такие соединения посредством модуляции рецептора PPAR регулируют транскрипцию ключевых генов, вовлеченных в метаболизм липидов и глюкозы, как например гены, вовлеченные в окисление жирных кислот, а также гены, вовлеченные в сборку липопротеинов высокой плотности (HDL) (например, транскрипция гена, кодирующего аполипопротеин Al), соответственно уменьшая общее содержание жира в организме и увеличивая уровень HDL-холестерина. Вследствие своей активности, эти соединения также снижают в плазме крови уровни триглицеридов, VLDL-холестерина, LDL-холестерина и связанных с ними компонентов, как например аполипопротеин B у млекопитающих, в частности людей, а также увеличивают уровни HDL-холестерина и аполипопротеина Al. Следовательно, такие соединения являются применимыми для лечения и коррекции различных типов дислипидемии, которые, как установлено, ассоциированы с развитием и частотой встречаемости атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипо-альфа-липопротеинемию и гипертриглицеридемию. Различные такие соединения описываются и упоминаются ниже, однако другие соединения будут известны специалистам в данной области техники. В международных публикациях под номерами WO 02/064549 и 02/064130, а также заявке на патент США 10/720942, поданной 24 ноября 2003 г., и заявке на патент США 60/552114, поданной 10 марта 2004 г. (раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки), раскрываются определенные соединения, которые являются активаторами PPARa.

Любой другой модулятор PPAR может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. В частности, модуляторы PPARp и/или PPARy могут являться применимыми в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению. Пример ингибитора PPAR описан в

US2003/0225158 как {5-метокси-2-метил-4-[4-(4-трифторметилбензилокси)-бензилсульфанил]-фенокси}-уксусная кислота.

Любой ингибитор секреции MTP/Apo B (микросомального белка-переносчика триглицеридов и/или аполипопротеина B) может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин “ингибитор секреции MTP/Apo B” относится к соединениям, которые подавляют секрецию триглицеридов, сложного холестеринового эфира и фосфолипидов. Такое подавление с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). Различные ингибиторы секреции MTP/Apo B будут известны специалистам в данной области техники, включая имплитапид (Bayer), а также дополнительные соединения, такие как раскрытые в WO 96/40640 и WO 98/23593 (двух иллюстративных публикациях).

Любой ингибитор скваленсинтазы может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин “ингибитор скваленсинтазы” относится к соединениям, которые ингибируют конденсацию 2 молекул фарнезилпирофосфата с образованием сквалена, которая катализируется ферментом скваленсинтазой. Такое ингибирование с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 и Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 и ссылки, содержащиеся в нем). Различные такие соединения описываются и упоминаются ниже, однако другие ингибиторы скваленсинтазы будут известны специалистам в данной области техники. В патенте США № 5026554 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются продукты ферментации микроорганизма MF5465 (ATCC 74011), включающие зарагозовую кислоту. Было составлено краткое описание других запатентованных ингибиторов скваленсинтазы (Curr. Op. Then Patents (1993) 861-4).

Любой ингибитор скваленэпоксидазы может применяться согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин ингибитор скваленэпоксидазы относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование сквалена и молекулярного кислорода в сквален-2,3-эпоксид, которое катализируется ферментом скваленэпоксидазой. Такое ингибирование с легкостью определяется специалистами в данной области техники в

соответствии со стандартными анализами (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). Различные такие соединения описываются и упоминаются ниже, однако другие ингибиторы скваленэпоксидазы будут известны специалистам в данной области техники. В патентах США №№ 5011859 и 5064864 (раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные фторсодержащие аналоги сквалена. В публикации EP 395768 A (раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные замещенные аллиламиновые производные. В публикации согласно PCT WO 9312069 A (раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные аминоспиртов. В патенте США № 5051534 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные циклопропилоксисквалена.

Любой ингибитор скваленциклазы может применяться в качестве второго компонента согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин “ингибитор скваленциклазы” относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование сквален-2,3-эпоксида в ланостерол, которое катализируется ферментом скваленциклазой. Такое ингибирование с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (FEBS Lett. 1989; 244:347-350). Кроме того, соединения, описанные и указанные ниже, представляют собой ингибиторы скваленциклазы, однако другие ингибиторы скваленциклазы будут также известны специалистам в данной области техники. В публикации Pd W09410150 (раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные 1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидро-5,5,8(бета)-триметил-6-изохинолинамина, как например N-трифторацетил-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидро-2-аллил-5,5,8(бета)-триметил-6(бета)-изохинолинамин. В публикации патента Франции 2697250 (раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные бета,бета-диметил-4-пиперидинэтанола, как например 1-(1,5,9-триметилдецил)-бета,бета-диметил-4-пиперидинэтанол.

Любой комбинированный ингибитор скваленэпоксидазы/скваленциклазы может применяться в качестве второго компонента согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин “комбинированный

ингибитор скваленэпоксидазы/скваленциклазы” относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование сквалена в ланостерол через промежуточное соединение, представляющее собой сквален-2,3-эпоксид. В некоторых анализах невозможно установить различия между ингибиторами скваленэпоксидазы и ингибиторами скваленциклазы; однако, такие анализы признаются специалистами в данной области техники. Таким образом, ингибирование комбинированным ингибитором скваленэпоксидазы/скваленциклазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии с вышеупомянутыми стандартными анализами ингибиторов скваленциклазы или скваленэпоксидазы. Различные такие соединения описываются и упоминаются ниже, однако другие ингибиторы скваленэпоксидазы/скваленциклазы будут известны специалистам в данной области техники. В патентах США №№ 5084461 и 5278171 (раскрытия которых включены посредством ссылки) раскрываются определенные производные азадекалина. В публикации EP 468434 (раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные простого пиперидилового эфира и простого тиоэфира, как например 2-(1-пиперидил)пентилизопентилсульфоксид и 2-(1-пиперидил)этилэтилсульфид. В публикации согласно PCT WO 9401404 (раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные ацилпиперидины, как например 1-(1-оксопентил-5-фенилтио)-4-(2-гидрокси-1-метил)-этил)пиперидин. В патенте США № 5102915 (раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки) раскрываются определенные производные циклопропилоксисквалена.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также вводиться в комбинации со встречающимися в природе соединениями, активность которых обеспечивает понижение уровней холестерина плазмы крови. Такие встречающиеся в природе соединения обычно называются нутрицевтиками и включают, например, экстракт чеснока и ниацин. Доступна обеспечивающая медленное высвобождение форма ниацина, известная как ниаспан. Ниацин можно также комбинировать с другими терапевтическими средствами, такими как ловастатин, или другим ингибитором HMG-CoA-редуктазы. Данное средство комбинированной терапии с использованием ловастатина известно как ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Любой ингибитор абсорбции холестерина может использоваться в качестве дополнительного соединения согласно относящемуся к комбинированному лечению аспекту данного изобретения. Термин “ингибирование абсорбции холестерина” относится к способности соединения предотвращать проникновение холестерина, содержащегося в просвете кишечника, в клетки кишечника и/или поступление из клеток кишечника в лимфатическую систему и/или кровоток. Такая активность по ингибированию абсорбции холестерина с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Ингибиторы абсорбции холестерина известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в PCT WO 94/00480. Примером ингибитора абсорбции холестерина является ZETIA™ (эзетимиб) (Schering-Plough/Merck).

Любой ингибитор ACAT может использоваться согласно относящемуся к средству комбинированной терапии аспекту настоящего изобретения. Термин “ингибитор ACAT” относится к соединениям, которые ингибируют внутриклеточную эстерификацию пищевого холестерина ферментом ацил-CoA:холестеринацилтрансферазой. Такое ингибирование может быть с легкостью определено специалистом в данной области техники в соответствии со стандартными анализами, как например способ Heider et al., описанный в Journal of Lipid Research., 24:1127 (1983). Различные такие соединения известны специалистам в данной области техники, например, в патенте США № 5510379 раскрываются определенные карбоксисульфонаты, при этом как в WO 96/26948, так и в WO 96/10559 раскрываются производные мочевины, характеризующиеся ACAT-ингибирующей активностью. Примеры ингибиторов ACAT включают такие соединения, как авазимиб (Pfizer), CS-505 (Sankyo) и эфлуцимиб (Eli Lilly и Pierre Fabre).

Ингибитор липазы может использоваться согласно относящемуся к средству комбинированной терапии аспекту настоящего изобретения. Ингибитор липазы представляет собой соединение, которое ингибирует метаболическое расщепление пищевых триглицеридов или фосфолипидов плазмы крови до свободных жирных кислот и соответствующих глицеридов (например, EL, HL и т. д.). При нормальных физиологических условиях липолиз происходит посредством двухстадийного процесса, который включает ацилирование активированного серинового фрагмента

фермента липазы. Это приводит к образованию промежуточного соединения, представляющего собой полуацеталь жирной кислоты и липазы, которое затем расщепляется с высвобождением диглицерида. После дальнейшего деацилирования промежуточное соединение, представляющее собой комплекс липазы и жирной кислоты, расщепляется, приводя к образованию свободной липазы, глицерида и жирной кислоты. В кишечнике образующиеся в результате свободные жирные кислоты и моноглицериды встраиваются в мицеллы на основе желчных кислот и фосфолипидов, которые затем абсорбируются на уровне щеточной каймы тонкого кишечника. Мицеллы впоследствии поступают в систему периферического кровообращения в виде хиломикронов. Такая активность по ингибированию липазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Methods Enzymol. 286: 190-231).

Панкреатическая липаза опосредует метаболическое отщепление жирных кислот от триглицеридов по положениям 1 и 3 атомов углерода. Главным местом метаболизма употребленных жиров является двенадцатиперстная кишка и проксимальная тощая кишка, который при этом происходит при участии панкреатической липазы, которая обычно секретируется в верхних отделах тонкого кишечника в количествах, значительно превышающих количества, необходимые для расщепления жиров. Поскольку панкреатическая липаза является главным ферментом, необходимым для абсорбции пищевых триглицеридов, ингибиторы являются применимыми в лечении ожирения и других родственных состояний. Такая активность по ингибированию панкреатической липазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Methods Enzymol. 286: 190-231).

Желудочная липаза представляет собой иммунологически отличную липазу, которая отвечает за примерно 10-40% от количества перевариваемых пищевых жиров. Желудочная липаза секретируется в ответ на механическую стимуляцию, употребление пищи, наличие жирной пищи или симпатомиметические средства. Желудочный липолиз поглощенных жиров является физиологически значимым в отношении предоставления жирных кислот, необходимых для индуцирования активности панкреатических липаз в кишечнике, а также является значимым для абсорбции жиров при ряде различных физиологических и патологических состояний,

ассоциированных с панкреатической недостаточностью. См., например, C.K. Abrams, et al., Gastroenterology, 92,125 (1987). Такая активность по ингибированию желудочной липазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Methods Enzymol. 286: 190-231).

Различные ингибиторы желудочной и/или панкреатической липаз известны специалисту в данной области техники. Предпочтительные ингибиторы липазы выбраны из липстатина, тетрагидролипстатина (орлистата), валилактона, эстерастина, эбелактона А и эбелактона В. Соединение, представляющее собой тетрагидролипстатин, является особенно предпочтительным. Ингибитор липазы, представляющий собой N-3-трифторметилфенил-N'-3-хлор-4'-трифторметилфенилмочевину, и различные родственные ему производные мочевины раскрыты в патенте США № 4405644. Ингибитор липазы, представляющий собой эстерацин, раскрыт в патентах США №№ 4189438 и 4242453. Ингибитор липазы, представляющий собой цикло-0,0'-[(1,6-гександиил)-бис-(иминокарбонил)]диоксим, и различные родственные ему бис(иминокарбонил)диоксимы могут быть получены, как описано в Petersen et al., Liebig's Annalen, 562, 205-229 (1949).

Различные ингибиторы панкреатической липазы описаны в данном документе ниже. Ингибиторы панкреатической липазы, представляющие собой липстатин, лактон (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-формамидо-4-метилвалерилокси]-2-гексил-3-гидрокси-7,10-гексадекановой кислоты и тетрагидролипстатин (орлистат), лактон (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-формамидо-4-метилвалерилокси]-2-гексил-3-гидроксигексадекановой-1,3-кислоты, и их различным образом замещенные N-формиллейциновые производные и стереоизомеры раскрыты в патенте США № 4598089. Например, тетрагидролипстатин получают, как описано, например, в патентах США №№ 5274143; 5420305; 5540917 и 5643874. Ингибитор панкреатической липазы, представляющий собой FL-386, 1-[4-(2-метилпропил)циклогексил]-2-[(фенилсульфонил)окси]-этанон, и различные родственные ему сульфонатные производные раскрыты в патенте США № 4452813. Ингибитор панкреатической липазы, представляющий собой WAY-121898, 4-феноксифенил-4-метилпиперидин-1-илкарбоксилат, и различные родственные ему сложные карбаматные эфиры и фармацевтически приемлемые соли раскрыты в патентах США №№ 5512565; 5391571 и 5602151. Ингибитор панкреатической липазы, представляющий собой валилактон, и способ его получения посредством микробного

культивирования штамма актиномицетов MG147-CF2 раскрыты в Kitahara, et al., J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987). Ингибиторы панкреатической липазы, представляющие собой эбелактон A и эбелактон B, и способ их получения посредством микробного культивирования штамма актиномицетов MG7-G1 раскрыты в Umezawa, et al., J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980). Применение эбелактонов A и B для подавления образования моноглицеридов раскрыто в нерассмотренной заявке на патент Японии 08-143457, опубликованной 4 июня 1996 г.

Другие соединения, представленные на рынке для лечения гиперлипидемии, включая гиперхолестеринемию, и которые предназначены для способствования предупреждению и лечению атеросклероза, включают секвестранты желчных кислот, такие как Welchol®, Colestid®, LoCholest® и Questran®; а также производные фиброевой кислоты, такие как Atromid®, Lopid® и Tricor®.

Принимая во внимание связь между диабетом и атеросклерозом (например, метаболический синдром), соединения формулы I могут вводиться совместно с противодиабетическими соединениями. Диабет может подвергаться лечению посредством введения пациенту, у которого имеется диабет (особенно II типа), инсулинорезистентность, метаболический синдром и т. п. или любые из осложнений при диабете, такие как невропатия, нефропатия, ретинопатия или разновидности катаракты, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими средствами (например, инсулином), которые могут быть использованы для лечения диабета. Они включают классы противодиабетических средств (и специфических средств), описанных в данном документе.

Любой ингибитор гликогенфосфорилазы может использоваться в качестве второго средства в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Термин “ингибитор гликогенфосфорилазы” относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование гликогена в глюкозо-1-фосфат, которое катализируется ферментом гликогенфосфорилазой. Такая активность по ингибированию гликогенфосфорилазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). Различные ингибиторы гликогенфосфорилазы известны

специалистам в данной области техники, включая описанные в WO 96/39384 и WO 96/39385.

Любой ингибитор альдоредуктазы может использоваться в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Термин “ингибитор альдоредуктазы” относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование глюкозы в сорбит, которое катализируется ферментом альдоредуктазой. Ингибирование альдоредуктазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, J. Malone, Diabetes, 29:861-864 (1980). “Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control”). Различные ингибиторы альдоредуктазы известны специалистам в данной области техники, такие как описанные в патенте США № 6579879, которые включают 6-(5-хлор-3-метилбензофуран-2-сульфонил)-2Н-пиридазин-3-он.

Любой ингибитор сорбитолдегидрогеназы может использоваться в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Термин “ингибитор сорбитолдегидрогеназы” относится к соединениям, которые ингибируют биологическое преобразование сорбита во фруктозу, которое катализируется ферментом сорбитолдегидрогеназой. Такая активность по ингибированию сорбитолдегидрогеназы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331). Известны различные ингибиторы сорбитолдегидрогеназы, например, в патентах США №№ 5728704 и 5866578 раскрываются соединения и способ для лечения или предупреждения осложнений при диабете посредством ингибирования фермента сорбитолдегидрогеназы.

Любой ингибитор глюкозидазы может использоваться в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению. Ингибитор глюкозидазы ингибирует ферментативный гидролиз сложных углеводов, осуществляемый гликозидгидролазами, например амилазой или мальтазой, до биодоступных простых сахаров, например, глюкозы. Быстрая метаболическая активность глюкозидаз, в частности после употребления больших количеств углеводов, приводит к состоянию алиментарной гипергликемии, которое у тучных субъектов или субъектов с диабетом приводит к повышенной секреции инсулина, повышенному синтезу жиров и уменьшению разрушения жиров. За такими эпизодами гипергликемии часто следует гипогликемия в

связи с присутствующими повышенными уровнями инсулина. Кроме того, известно, что химус, остающийся в желудке, стимулирует продуцирование желудочного сока, который инициирует развитие гастрита или язвы двенадцатиперстной кишки или способствует этому. Соответственно, ингибиторы глюкозидазы, как известно, применимы для ускорения прохождения углеводов через желудок и подавления абсорбции глюкозы в тонком кишечнике. Более того, превращение углеводов в липиды жировой ткани и последующее включение алиментарного жира в отложения жировой ткани соответственно уменьшается или замедляется с сопутствующим преимуществом в виде уменьшения или предупреждения вредных отклонений, являющихся результатом этого. Такая активность по ингибированию глюкозидазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Biochemistry (1969) 8: 4214).

Как правило, предпочтительный ингибитор глюкозидазы предусматривает ингибитор амилазы. Ингибитор амилазы представляет собой ингибитор глюкозидазы, который ингибирует ферментативное расщепление крахмала или гликогена до мальтозы. Такая активность по ингибированию амилазы с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, Methods Enzymol. (1955) 1: 149). Ингибирование такого ферментативного расщепления оказывает благоприятный эффект в отношении уменьшения количеств биодоступных сахаров, включая глюкозу и мальтозу, и в отношении сопутствующих приносящих вред состояний, являющихся результатом этого.

Различные ингибиторов глюкозидазы известны специалисту в данной области техники, и примеры представлены ниже. Предпочтительные ингибиторы глюкозидазы выбраны из акарбозы, адипозина, воглибозы, миглитола, эмиглитата, камиглибозы, тендамистата, трестатина, прадимицина-Q и салбостатина. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой акарбозу, и различные родственные ему производные аминосахаров раскрыты в патентах США №№ 4062950 и 4174439 соответственно. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой адипозин, раскрыт в патенте США № 4254256. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой воглибозу, 3,4-дидезокси-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино]-2-C-(гидроксиметил)-D-эпи-инозитол, и различные родственные ему N-замещенные псевдоаминосахара раскрыты в патенте США № 4701559. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой миглитол,

(2R,3R,4R,5S)-1-(2-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-3,4,5-пиперидинтриол, и различные родственные ему 3,4,5-тригидроксипиперидины раскрыты в патенте США № 4639436. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой эмиглитат, этил-п-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидино]этокси]-бензоат, различные родственные ему производные и их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты раскрыты в патенте США № 5192772. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой MDL-25637, 2,6-дидезокси-7-0-|3-D-глюкопиранозил-2,6-имино-D-глицеро-L-глюкогептитол, различные родственные ему гомодисахариды и их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты раскрыты в патенте США № 4634765. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой камиглибозу, сесквигидрат метил-6-дезокси-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригидрокси-2-(гидроксиметил)пиперидино]-a-D-глюкопиранозида, родственные ему производные дезоксинойиримицина, их различные фармацевтически приемлемые соли и способы синтеза, обеспечивающие их получение, раскрыты в патентах США №№ 5157116 и 5504078. Ингибитор глюкозидазы, представляющий собой салбостатин, и различные родственные ему псевдосахариды раскрыты в патенте США № 5091524.

Различные ингибиторы амилазы известны специалисту в данной области техники. Ингибитор амилазы, представляющий собой тендамистат, и различные родственные ему циклические пептиды раскрыты в патенте США № 4451455. Ингибитор амилазы, представляющий собой AI-3688, и различные родственные ему циклические полипептиды раскрыты в патенте США № 4623714. Ингибитор амилазы, представляющий собой трестатин, состоящий из смеси трестатина A, трестатина B и трестатина C, и различные родственные ему трегалозосодержащие аминосахара раскрыты в патенте США № 4273765.

Дополнительные противодиабетические соединения, которые могут использоваться в качестве второго средства в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, включают, например, следующее: бигуаниды (например, метформин), средства, повышающие секрецию инсулина (например, сульфонилмочевины и глиниды), глитазоны, неглитазоновые агонисты PPARy, агонисты PPARp, ингибиторы DPP-IV, ингибиторы PDE5, ингибиторы GSK-3, антагонисты глюкагона, ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы (Metabasis/Sankyo), GLP-1/аналоги (AC 2993, также известный как эксендин-4), инсулин и миметики

инсулина (природные продукты от Merck). Другие примеры включают ингибиторы PKC-P и средства, разрушающие AGE.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также использоваться в комбинации с сердечно-сосудистыми средствами, такими как антигипертензивные средства. Любое антигипертензивное средство может использоваться в качестве второго средства в таких комбинациях, и примеры предоставляются в данном документе. Такая антигипертензивная активность с легкостью определяется специалистами в данной области техники в соответствии со стандартными анализами (например, измеряемыми показателями давления крови).
Амлодипин и родственные дигидропиридиновые соединения раскрыты в патенте США № 4572909, который включен в данный документ посредством ссылки, как эффективные антиишемические и антигипертензивные средства. В патенте США № 4879303, который включен в данный документ посредством ссылки, раскрывается бензолсульфонатная соль амлодипина (также обозначаемая как амлодипина безилат). Амлодипин и амлодипина безилат представляют собой эффективные и длительно действующие блокаторы кальциевых каналов. Таким образом, амлодипин, амлодипина безилат, амлодипина малеат и другие амлодипиновые фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты являются применимыми в качестве антигипертензивных средств и в качестве антиишемических средств. Амлодипина безилат в настоящее время продается как Norvasc®.

Блокаторы кальциевых каналов, которые находятся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения бепридил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3962238 или переизданном патента США № 30577; клентиазем, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4567175; дилтиазем, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3562, фендилин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3262977; галлопамил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3261859; мибефрадил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4808605; прениламин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3152173; семотиадил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4786635; теродилин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США №

3371014; верапамил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3261859; аранипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4572909; барнидипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4220649; бенидипин, который может быть получен, как раскрыто в публикации заявки на выдачу европейского патента № 106275; цилнидипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4672068; эфонидипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4885284; элгодипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4952592; фелодипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4264611; исрадипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4466972; лацидипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4801599; лерканидипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4705797; манидипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4892875; никардипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3985758; нифедипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3485847; нилвадипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4338322; нимодипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3799934; нисолдипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4154839; нитрендипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3799934; циннаризин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2882271; флунаризин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3773939; лидофлазин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3267104; ломеризин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4663325; бенциклан, который может быть получен, как раскрыто в патенте Венгрии № 151865; этафенон, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 1265758; и пергексилин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 1025578. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки. Примеры представленных в настоящее время на рынке продуктов, содержащих антигипертензивные средства, включают блокаторы кальциевых каналов, такие как Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®’ Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin®,

Nimotop®' Norvasc® и Plendil®; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), такие как Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® и Zestril®.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE-ингибиторы), которые находятся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения алацеприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4248883; беназеприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4410520; каптоприл, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 4046889 и 4105776; церонаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4452790; делаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4385051; эналаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4374829; фосиноприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4337201; имадаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4508727; лизиноприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4555502; мовелтоприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте Бельгии № 893553; периндоприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4508729; квинаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4344949; рамиприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4587258; спираприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4470972; темокаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4699905; и трандолаприл, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4933361. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (антагонисты A-II), которые находятся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения кандесартан, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 5196444; эпросартан, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 5185351; ирбесартан, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 5270317; лозартан, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 5138069; и валсартан, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 5399578. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Блокаторы бета-адренергических рецепторов (бета- или (3-блокаторы), которые находятся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения ацебутолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3857952; альпренолол, который может быть получен, как раскрыто в заявке на патент Нидерландов № 6605692; амосулалол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4217305; аротинолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3932400; атенолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3663607 или 3836671; бефунолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3853923; бетаксолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4252984; бевантолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3857981; бисопролол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4171370; бопиндолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4340541; букумолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3663570; буфетолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3723476; буфуралол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3929836; бунитролол, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 3940489 и 3961071; бупрандолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3309406; бутиридина гидрохлорид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Франции № 1390056; бутофилолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4252825; каразолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 2240599; картеолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3910924; карведилол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4503067; целипролол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4034009; цетамолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4059622; клоранолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 2213044; дилевалол, который может быть получен, как раскрыто в Clifton et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; эпанолол, который может быть получен, как раскрыто в заявке на публикацию европейского патента № 41491; инденолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4045482; лабеталол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4012444; левобунолол, который

может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4463176; мепиндолол, который может быть получен, как раскрыто в Seeman et al., Helv. Chim. Acta, 1971,54, 241; метипранолол, который может быть получен, как раскрыто в заявке на патент Чехословакии № 128471; метопролол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3873600; мопролол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 35017691; надолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3935267; надоксолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3819702; небивалол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4654362; нипрадилол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4394382; окспренолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 1077603; пербутолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3551493; пиндолол, который может быть получен, как раскрыто в патентах Швейцарии №№ 469002 и 472404; практолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3408387; пронеталол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 909357; пропранолол, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 3337628 и 3520919; соталол, который может быть получен, как раскрыто в Uloth et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; суфиналол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 2728641; талиндол, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 3935259 и 4038313; тертатолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3960891; тилизолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4129565; тимолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3655663; толипролол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3432545; и ксибенолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4018824. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Блокаторы альфа-адренергических рецепторов (альфа- или а-блокаторы), которые находятся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения амосулалол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4217307; аротинолол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3932400; дапипразол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4252721; доксазозин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4188390;

фенспирид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3399192; индорамин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3527761; лабетолол, который может быть получен, как раскрыто выше; нафтопидил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3997666; ницерголин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3228943; празосин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3511836; тамсулозин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4703063; толазолин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2161938; тримазозин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3669968; и йохимбин, который может быть выделен из природных источников в соответствии со способами, широко известными специалистам в данной области техники. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Предполагается, что термин “вазодилататор”, в случаях его использования в данном документе, включает церебральные вазодилататоры, коронарные вазодилататоры и периферические вазодилататоры. Церебральные вазодилататоры, находящиеся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения бенциклан, который может быть получен, как раскрыто выше; циннаризин, который может быть получен, как раскрыто выше; цитиколин, который может быть выделен из природных источников, как раскрыто в Kennedy et al., Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 или синтезирован как раскрыто в Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; цикланделат, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3663597; циклоникат, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 1910481; диизопропиламина дихлорацетат, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 862248; эбурнамонин, который может быть получен, как раскрыто в Hermann et al., Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; фасудил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4678783; фенокседил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3818021; флунаризин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3773939; ибудиласт, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3850941; ифенпродил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3509164; ломеризин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4663325; нафронил, который может быть получен, как раскрыто в

патенте США № 3334096; никаметат, который может быть получен, как раскрыто в Blicke et al., Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; ницерголин, который может быть получен, как раскрыто выше; нимодипин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3799934; папаверин, который может быть получен, как рассмотрено в Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; пентифиллин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 860217; тинофедрин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3563997; винкамин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3770724; винпоцетин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4035750; и виквидил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2500444. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Коронарные вазодилататоры, находящиеся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения амотрифен, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3010965; бендазол, который может быть получен, как раскрыто в J. Chem. Soc. 1958, 2426; бенфуродила гемисукцинат, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3355463; бензиодарон, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3012042; хлорацизин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 740932; хромонар, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3282938; клобенфурал, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 1160925; клонитрат, который может быть получен из пропандиола в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, см. Annalen, 1870, 155, 165; клорикромен, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4452811; дилазеп, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3532685; дипиридамол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 807826; дропрениламин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 2521113; эфлоксат, который может быть получен, как раскрыто в патентах Великобритании №№ 803372 и 824547; эритритила тетранитрат, который может быть получен нитрованием эритритола в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники; этафенон, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 1265758; фендилин, который

может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3262977; флоредил, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 2020464; ганглефен, который может быть получен, как раскрыто в патенте СССР № 115905; гексестрол, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2357985; гексобендин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3267103; итрамина тозилат, который может быть получен, как раскрыто в патенте Швеции № 168308; келлин, который может быть получен, как раскрыто в Baxter et al., Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; лидофлазин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3267104; маннита гексанитрат, который может быть получен нитрованием маннита в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники; медибазин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3119826; нитроглицерин; пентаэритритола тетранитрат, который может быть получен нитрованием пентаэритритола в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники; пентринитрол, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 638422-3; пергексилин, который может быть получен, как раскрыто выше; пимефиллин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3350400; прениламин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3152173; пропатила нитрат, который может быть получен, как раскрыто в патенте Франции № 1103113; трапидил, который может быть получен, как раскрыто в патенте ГДР № 55956; трикромил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2769015; триметазидин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3262852; тролнитрата фосфат, который может быть получен нитрованием триэтаноламина с последующим осаждением с помощью фосфорной кислоты в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники; виснадин, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 2816118 и 2980699. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Периферические вазодилататоры, находящиеся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения алюминия никотинат, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2970082; баметан, который может быть получен, как раскрыто в Corrigan et al., Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; бенциклан, который может быть получен, как раскрыто выше; бетагистин,

который может быть получен, как раскрыто в Walter et al.; Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; брадикинин, который может быть получен, как раскрыто в Hamburg et al., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 76, 252; бровинкамин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4146643; буфениод, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3542870; буфломедил, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3895030; буталамин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3338899; цетиедил, который может быть получен, как раскрыто в патенте Франции № 1460571; циклоникат, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 1910481; цинепазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Бельгии № 730345; циннаризин, который может быть получен, как раскрыто выше; цикланделат, который может быть получен, как раскрыто выше; диизопропиламина дихлорацетат, который может быть получен, как раскрыто выше; эледоизин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 984810; фенокседил, который может быть получен, как раскрыто выше; флунаризин, который может быть получен, как раскрыто выше; гепроникат, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3384642; ифенпродил, который может быть получен, как раскрыто выше; илопрост, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4692464; инозитола ниацинат, который может быть получен, как раскрыто в Badgett et al., Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; изоксуприн, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3056836; каллидин, который может быть получен, как раскрыто в Biochem. Biophys. Res. Commun., 1961, 6, 210; калликреин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 1102973; моксизилит, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 905738; нафронил, который может быть получен, как раскрыто выше; никаметат, который может быть получен, как раскрыто выше; ницерголин, который может быть получен, как раскрыто выше; никофураноза, которая может быть получена, как раскрыто в патенте Швейцарии № 366523; нилидрин, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 2661372 и 2661373; пентифиллин, который может быть получен, как раскрыто выше; пентоксифиллин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3422107; пирибедил, который может быть получен, как раскрыто в патенте

США № 3299067; простагландин E-i, который может быть получен любым из способов, указанных в Merck Index, Twelfth Edition, Budaveri, Ed., New Jersey, 1996, p. 1353; сулоктидил, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 2334404; толазолин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2161938; и ксантинола ниацинат, который может быть получен, как раскрыто в патенте Германии № 1102750 или Korbonits et al., Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Предполагается, что термин “диуретик”, в пределах объема данного изобретения, включает диуретические бензотиадиазиновые производные, диуретические ртутьорганические соединения, диуретические пурины, диуретические стероиды, диуретические сульфонамидные производные, диуретические урацилы и другие диуретики, такие как аманозин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Австрии № 168063; амилорид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Бельгии № 639386; арбутин, который может быть получен, как раскрыто в Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; хлоразанил, который может быть получен, как раскрыто в патенте Австрии № 168063; этакриновая кислота, которая может быть получена, как раскрыто в патенте США № 3255241; этозолин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3072653; гидракарбазин, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 856409; изосорбид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3160641; маннит; метохалкон, который может быть получен, как раскрыто в Freudenberg et al., Ber., 1957, 90, 957; музолимин, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4018890; пергексилин, который может быть получен, как раскрыто выше; тикринафен, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3758506; триамтерен, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3081230; и мочевина. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Диуретические бензотиадиазиновые производные, находящиеся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения алтиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 902658; бендрофлуметиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3265573; бензтиазид, McManus et al., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, September 1959), Abstract of papers, pp 13-0; бензилгидрохлоротиазид, который может быть получен, как раскрыто в

патенте США № 3108097; бутиазид, который может быть получен, как раскрыто в патентах Великобритании №№ 861367 и 885078; хлоротиазид, который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 2809194 и 2937169; хлорталидон, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3055904; циклопентиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Бельгии № 587225; циклотиазид, который может быть получен, как раскрыто в Whitehead et al., Journal of Organic Chemistry, 1961,
26, 2814; эпитиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3009911; этиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 861367; фенквизон, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3870720; индапамид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3565911; гидрохлоротиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3164588; гидрофлуметиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3254076; мециклотиазид, который может быть получен, как раскрыто в Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; метикран, который может быть получен, как раскрыто в патентах Франции №№ M2790 и 1365504; метолазон, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3360518; парафлутизид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Бельгии № 620829; политиазид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3009911; квинетазон, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2976289; теклотиазид, который может быть получен, как раскрыто в Close et al., Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; и трихлорметиазид, который может быть получен как описано в deStevens et al., Experientia, 1960, 16, 113. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки.

Диуретические сульфонамидные производные, находящиеся в пределах объема данного изобретения, включают без ограничения ацетазоламид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2980679; амбузид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3188329; азосемид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3665002; буметанид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3634583; бутазоламид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 769757; хлораминофенамид,

который может быть получен, как раскрыто в патентах США №№ 2809194, 2965655 и 2965656; клофенамид, который может быть получен, как раскрыто в Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; клопамид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3459756; клорексолон, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3183243; дисульфамид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 851287; этоксоламид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Великобритании № 795174; фуросемид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3058882; мефрузид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3356692; метазоламид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 2783241; пиретанид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4010273; торасемид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 4018929; трипамид, который может быть получен, как раскрыто в патенте Японии № 7305585; и ксипамид, который может быть получен, как раскрыто в патенте США № 3567777. Раскрытия всех таких патентов США включены в данный документ посредством ссылки. Другие дополнительные средства для использования в комбинации с соединениями, раскрытыми в данном документе, предусматривают ингибиторы трансляции PCSK9, как описано в WO 2016/055901, включенном в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства включают ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибитор HMG-CoA-синтазы, ингибитор экспрессии гена HMG-CoA-редуктазы, ингибитор экспрессии генов HMG-CoA-синтазы, ингибитор секреции MTP/Apo B, ингибитор CETP, ингибитор абсорбции желчной кислоты, ингибитор абсорбции холестерина, ингибитор синтеза холестерина, ингибитор скваленсинтазы, ингибитор скваленэпоксидазы, ингибитор скваленциклазы, комбинированный ингибитор скваленэпоксидазы/скваленциклазы, фибрат, ниацин, комбинацию ниацина и ловастатина, ионообменную смолу, антиоксидант, ингибитор ACAT, секвестрант желчных кислот и ингибитор трансляции PCSK9.

Для лечения сепсиса или септического шока раскрытые способы могут предусматривать дополнительное терапевтическое средство, такое как антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик представляет собой аминогликозид, такой как без ограничения канамицин, амикацин, тобрамицин, дибекацин, гентамицин, сизомицин, нетилмицин, стрептомицин и неомицины B, C и E. Другие антибиотики

включают карбапенемы, такие как без ограничения имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем, панипенем, биапенем, разупенем, тебипенем, ленапенем, томопенем и тиенпенем.

Дополнительные антибиотики включают хинолоны, такие как без ограничения ципрофлоксацин, гареноксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин, циноксацин, налидиксовую кислоту, моксифлоксацин, оксолиновую кислоту, пиромидовую кислоту, пипемидовую кислоту, розоксацин, эноксацин, флероксацин, ломефлоксацин, надифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, руфлоксацин, балофлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, пазуфлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, тосуфлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, прулифлоксацин, делафлоксацин, JNJ-Q2, немоноксацин и забофлоксацин.

Дополнительный антибиотики включают тетрациклины, такие как без ограничения доксициклин, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, демеклоциклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, ролитетрациклин и тигециклин.

Дополнительные антибиотики, применимые в способах, раскрытых в данном документе, включают без ограничения ампициллин, амоксициллин, аугментин, пиперациллин, тазобактам, хлорамфеникол и тикарциллин.

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 могу 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 суппозиториев; (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 с помощью обеспечения однородного и непосредственного совмещения соединения согласно настоящему

изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или ими обоими, 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 аравийская 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, солюбилизирующие 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 внутрипросветного 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 таже 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(ортоэфиры) 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 известны специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison’s Principles of Internal Medicine, 13 издание, 1814-1882, включенный 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. Применяемая в данном документе фраза “совместное введение” относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят тогда, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны 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, диэтаноламина, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина 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 (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), 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. ^{1}H 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 1H/nX, канальным блоком дейтериевой цифровой стабилизации, квадратурным блоком цифровой детекции с частотным сдвигом компенсации трансмиттера. Химические сдвиги передаются 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 150C 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 мМ 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: - A: Вода/основание B: 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 A (вода:MeCN:HCO2H = 95:5:0,05); Растворитель B (вода:MeCN:HCO2H = 5:95:0,05)

Градиент:

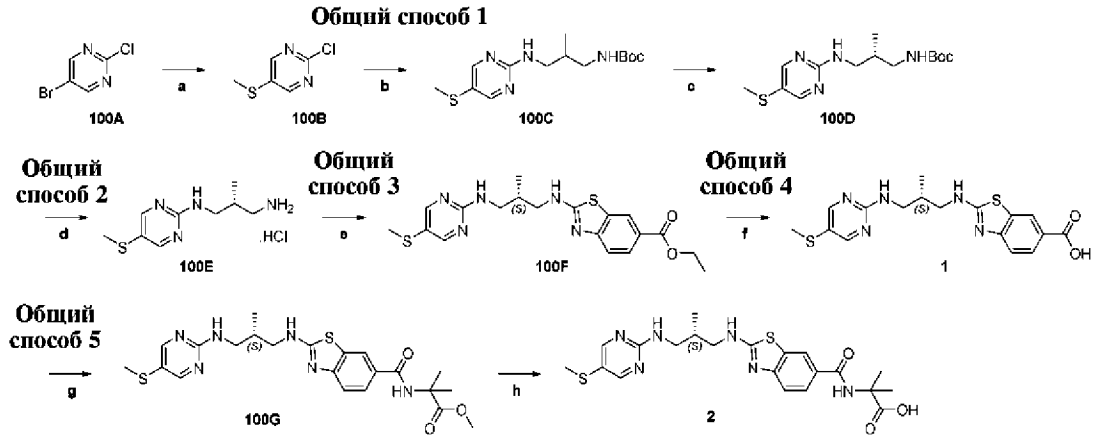
Время (мин.)	%A	%B
0,00	100,0	0,00
1,00	100	0,00
10,00	0,00	100,0
11,00	0,00	100,0
12,00	100,0	0,00

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).

B. Способы химического синтеза

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

Схема 1



a) nBuLi, MeSSMe, THF; b) $NH_2CH_2CHCH_3CH_2NHBoc$, Cs_2CO_3, DMF; c) хиральное разделение путем SFC; d) 4M HCl в 1,4-диоксане; e) этил-2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат, Et_3N, DMF; f) LiOH, EtOH, THF; g) амин, HATU, Et_3N, DMF; h) LiOH, EtOH, THF

2-Хлор-5-(метилтио)пиримидин (100B)

Добавляли диметилдисульфид (13,96 мл, 155,4 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота в охлажденный до −75°C раствор 5-бром-2-хлорпиримидина (100A) (30 г, 155,4 ммоль, 1,0 экв.) в безводном тетрагидрофуране (700 мл). В данную смесь добавляли по каплям раствор *н*-бутиллития (2,5 M, 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 солевым 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 (100B).

Выход: 7,39 г (29%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,48 (2H, s), 2,54 (3H, s); MS (ESI+) *масса/заряд* 161 $(M+H)^+$.

Общий способ 1

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

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 (100B) (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 солевым 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 (100C) 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 / CO_2, 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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-N^1-(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-N^1-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (100E), в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

Выход: 548 мг (100%), соль HCl. ^{1}H 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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%).^{1}H 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) N*H* способных к обмену протонов не наблюдали; MS (ESI+) масса/заряд 489 $(M+H)^+$.

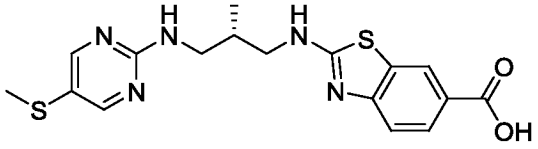
(*S*)-2-Метил-2-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамидо)пропановая кислота (пример 2)

Способ, аналогичный способу 4

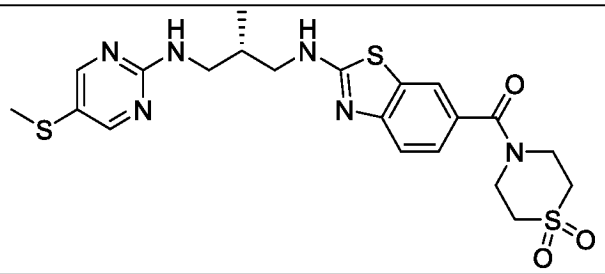
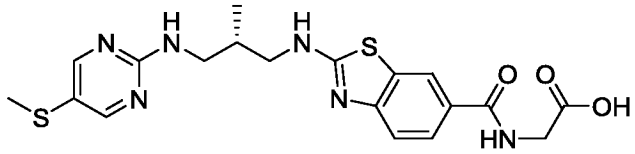
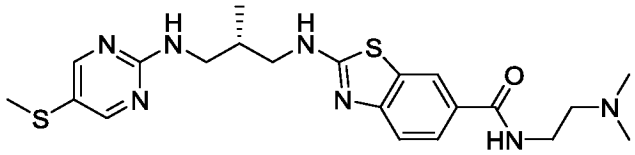
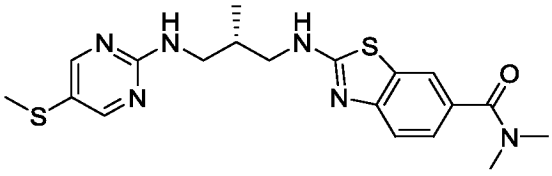
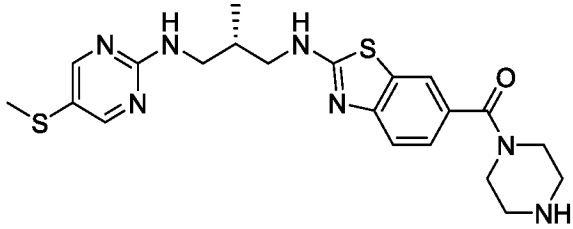
Добавляли моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,22 ммоль, 5,0 экв.) в перемешиваемый раствор метил-(*S*)-2-метил-2-(2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-карбоксамидо)пропаноата (100G) (120 мг, 0,245 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) и воде (5 мл) и смесь перемешивали 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 M). 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.

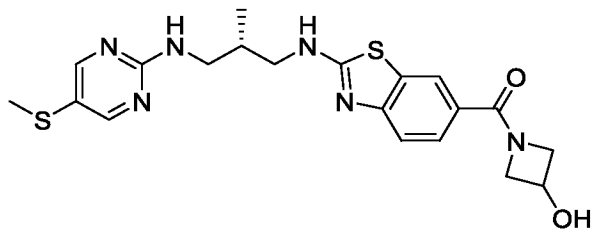
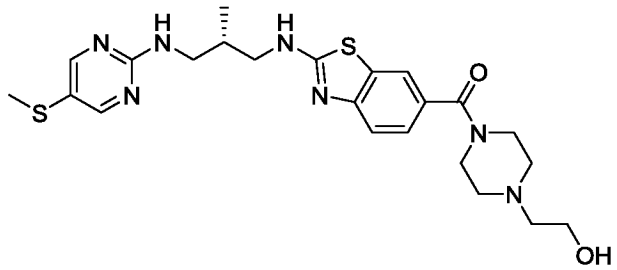
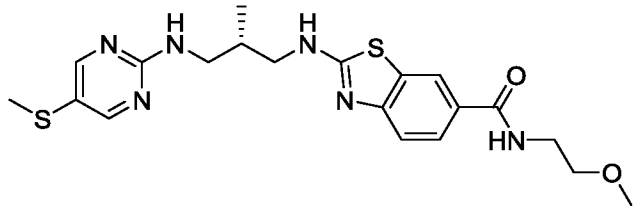
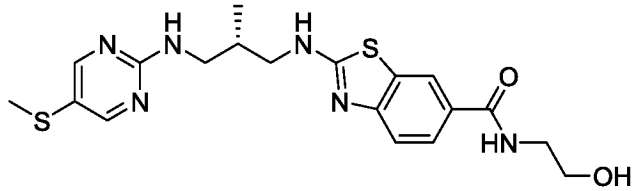
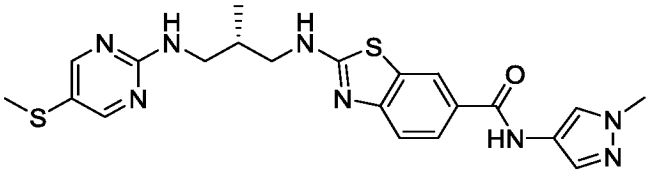
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

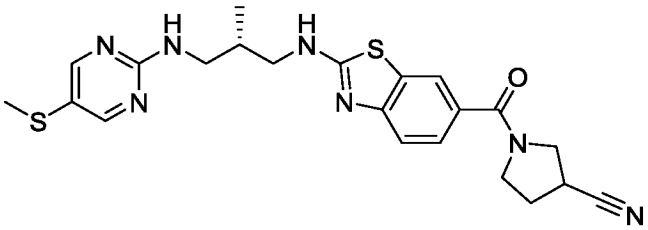
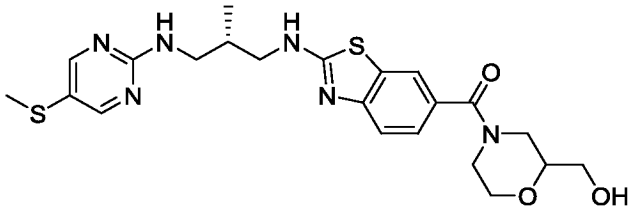
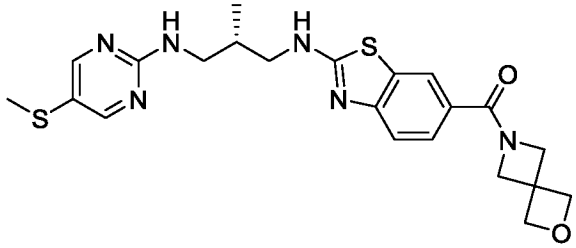
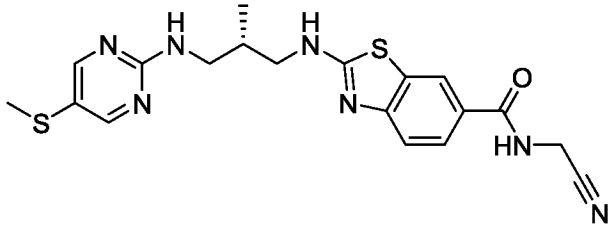
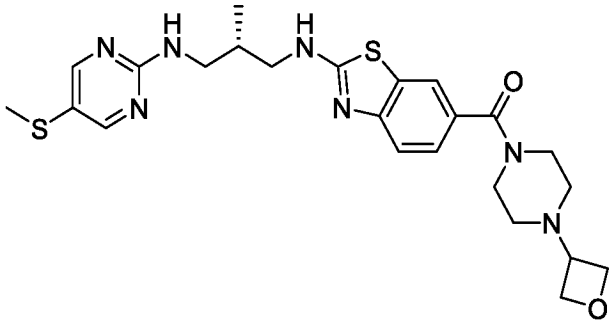
Таблица 1

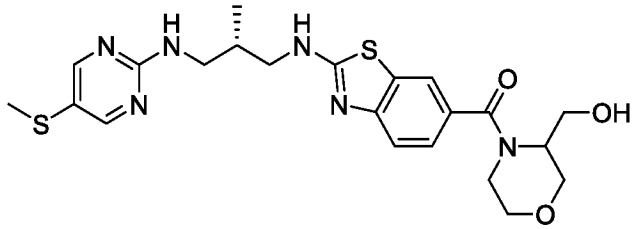
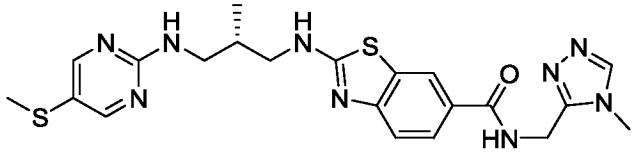
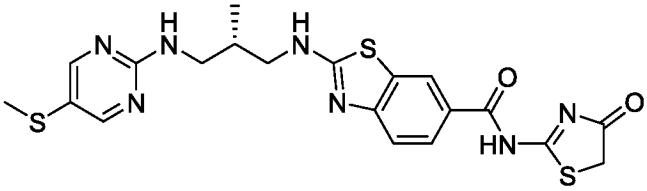
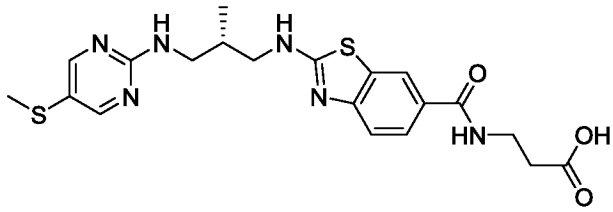
Структура	Пр. №	^{1}H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	1	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,43 (dd, *J* =4,8, 4,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,26 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, *J* =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, *J* =5,6, 5,6 Гц,	390

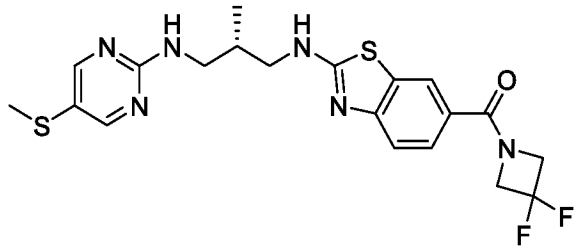
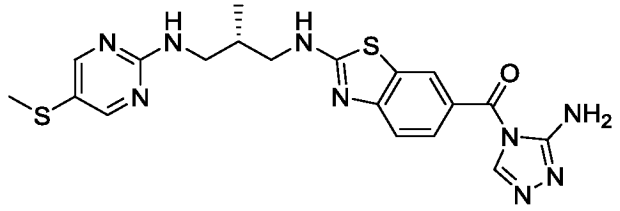
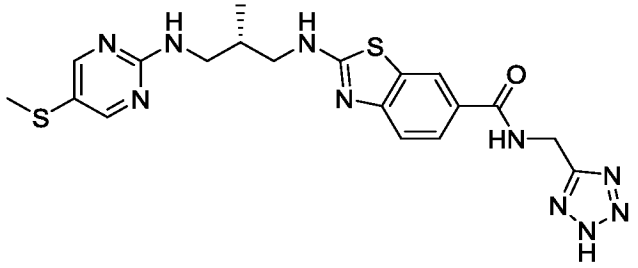
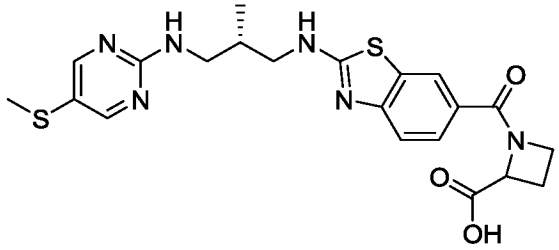
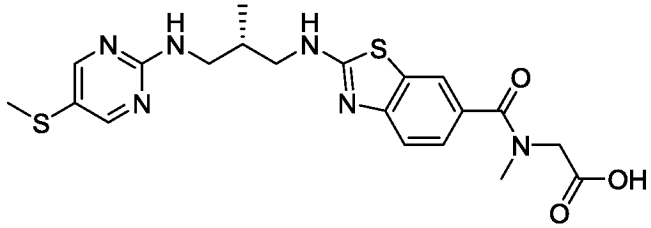
		1H), 7,38 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 0,96 (d, *J* =6,7 Гц, 3H).	
	2	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 2H), 8,00 (d, *J* =1,1 Гц, 1H), 7,72 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* =8,5 Гц, 1H), 7,20 - 7,20 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,43 - 3,27 (m, 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) N*H* 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) N*H* протонов не наблюдали.	447
	5	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,67 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* =8,1 Гц, 1H), 7,32 (dd, *J* =1,8, 8,1 Гц, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 5,70 (dd, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H) N*H* 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, *J* =1,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* =6,1, 6,1 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* =8,6 Гц, 1H), 3,52 - 3,44 (m,	403

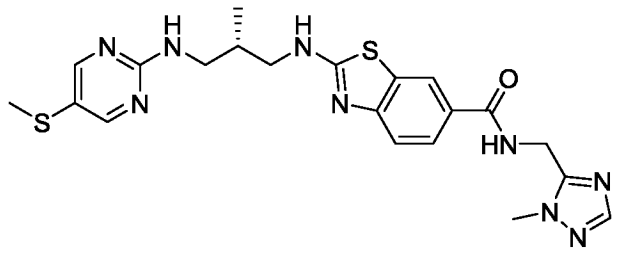
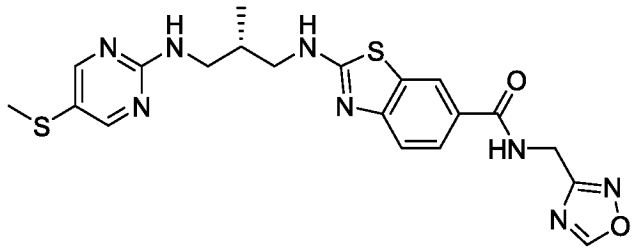
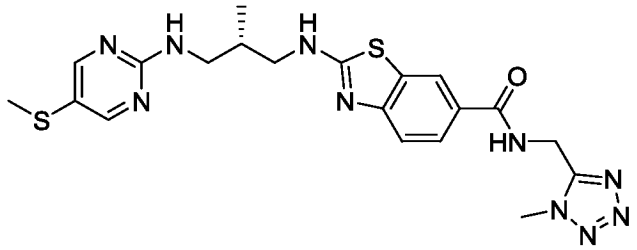
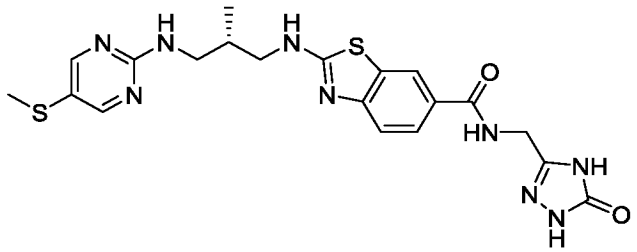
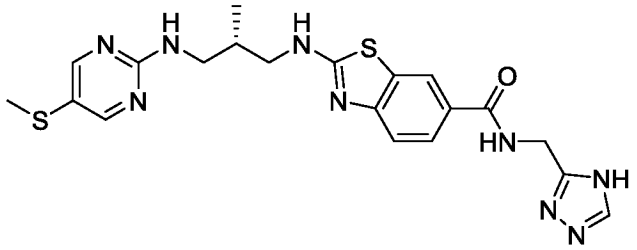
		1H), 3,34 - 3,27 (m, 3H), 2,83 (d, *J* =4,5 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,00 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	
	7	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,26 (dd, *J* =5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 4H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 0,96 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	507
	8	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,31 (d, *J* =5,6 Гц, 2H), 8,17 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 7,73 (dd, *J* =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 3,76 (d, *J* =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, *J* =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, *J* =1,4, 8,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 6,20 - 6,18 (m, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 3H), 3,49 (dd, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H).	460
	10	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,69 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,36 (dd, *J* =1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 5,70 (dd, *J* =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, *J* =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, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 5,90 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,48 (dd, *J* =4,8, 13,8 Гц, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,29 (dd, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	458

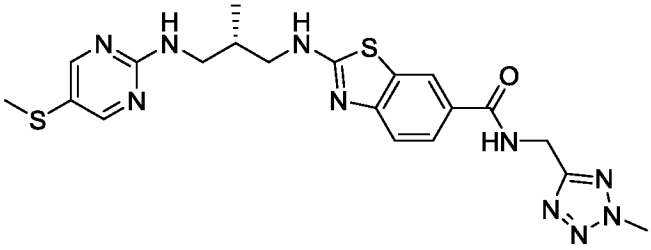
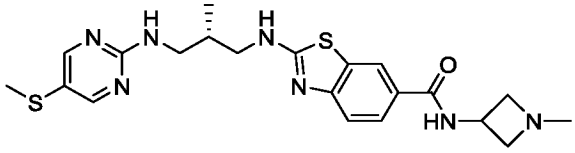
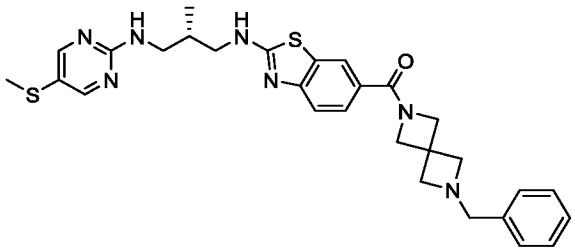
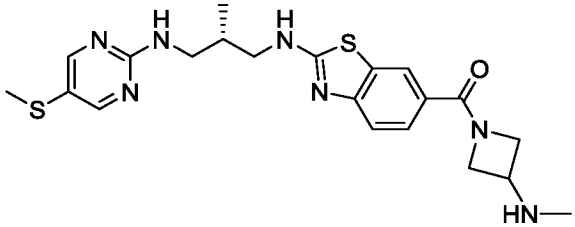
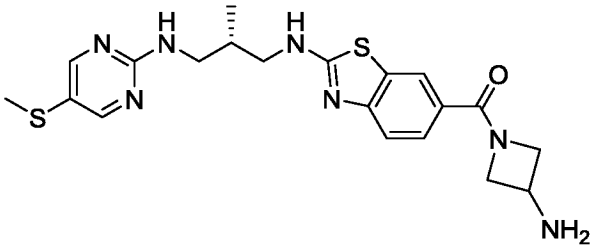
	12	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,75 - 4,68 (m, 1H), 4,51 (dd, *J* =8,0, 8,0 Гц, 2H), 4,15 - 4,15 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 1,07 (d, *J* =6,9 Гц, 3H).	455
	13	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 8,22 (dd, *J* =5,4, 5,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,25 (dd, *J* =1,8, 8,3 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,52 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 5H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 4H), 2,48 (d, *J* =7,5 Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 0,96 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	502
	14	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 8,09 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* =5,2, 5,2 Гц, 1H), 5,69 (dd, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H).	447
	15	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,29 (dd, *J* =5,4, 5,4 Гц, 2H), 8,17 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J* =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 4,71 (dd, *J* =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, *J* =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, *J* =1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* =9,0 Гц, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (ddd, *J* =4,4, 6,9, 14,3 Гц, 1H), 3,51 (d, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	469

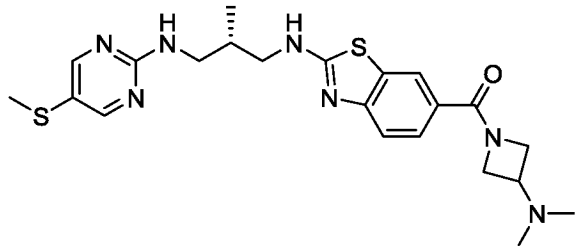
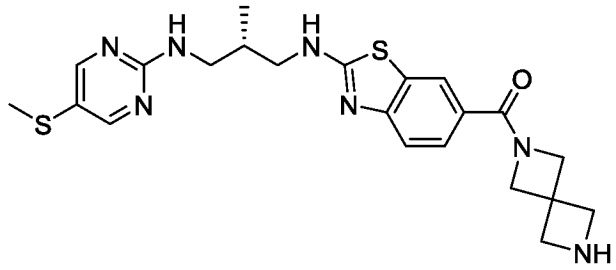
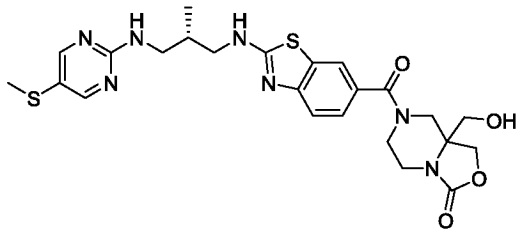
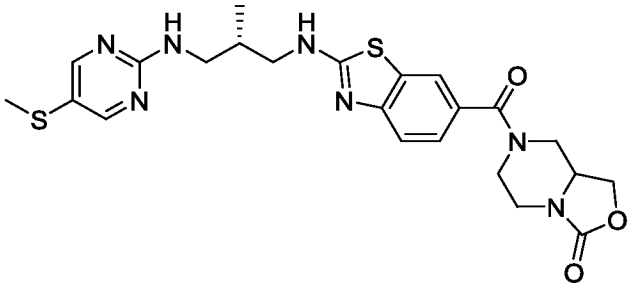
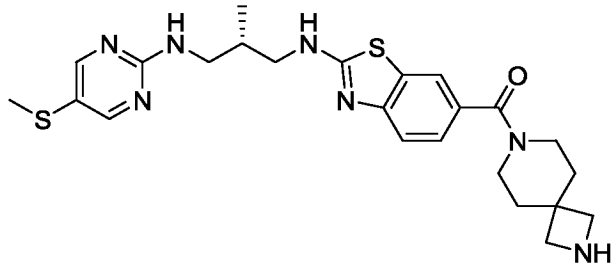
	17	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* =7,9 Гц, 1H), 6,79 - 6,78 (m, 1H), 5,67 (dd, *J* =6,5, 6,5 Гц, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (d, *J* =6,0 Гц, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,07 (d, *J* =6,9 Гц, 3H).	468
	18	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,69 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* =1,6, 8,3 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,69 (dd, *J* =6,5, 6,5 Гц, 1H), 3,96 (d, *J* =9,9 Гц, 1H), 3,67 (d, *J* =13,4 Гц, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 5H), 3,51 (dd, *J* =4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,29 (dd, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	489
	19	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 2H), 7,92 (d, *J* =1,1 Гц, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 6,87 - 6,87 (m, 1H), 5,73 (dd, *J* =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, *J* =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, *J* =1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 6,53 - 6,53 (m, 1H), 6,01 - 5,99 (m, 1H), 4,41 (d, *J* =5,8 Гц, 2H), 3,62 (ddd, *J* =4,3, 6,7, 14,3 Гц, 1H), 3,51 (dd, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H) N*H* протонов не наблюдали.	428
	21	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,68 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* =1,6, 8,3 Гц, 1H), 6,87 - 6,86 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H) N*H* протонов не наблюдали.	514

		^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (s, 2H), 8,23 (dd, *J* =5,5, 5,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* =8,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* =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, *J* =6,7 Гц, 3H). N*H* протонов не наблюдали.	
	22	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,34 (s, 2H), 8,22 (dd, *J* =5,5, 5,5 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* =8,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, *J* =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, *J* =6,7 Гц, 3H) N*H* протонов не наблюдали.	489
	23	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,18 - 7,17 (m, 1H), 6,04 (d, *J* =4,9 Гц, 1H), 4,83 (d, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	484
	24	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,42 - 12,42 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,03 (dd, *J* =1,6, 8,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H).	488
	25	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,39 (dd, *J* =5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 3H), 8,15 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, *J* =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* =5,3, 5,3 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* =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, *J* =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, *J* =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,56 (dd, *J* =12,0, 12,0 Гц, 4H), 3,60 (ddd, *J* =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, *J* =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, *J* =1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,65 (s, 3H), 7,51 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H).	456
	28	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,13 (dd, *J* =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, *J* =8,4 Гц, 1H), 4,76 (d, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H) N*H* протонов не наблюдали.	471
	29	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,29 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,49 (dd, *J* =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 4,82 (dd, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H) N*H* 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, *J* =1,4 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H) N*H* протонов не наблюдали, VT при 125°C.	461

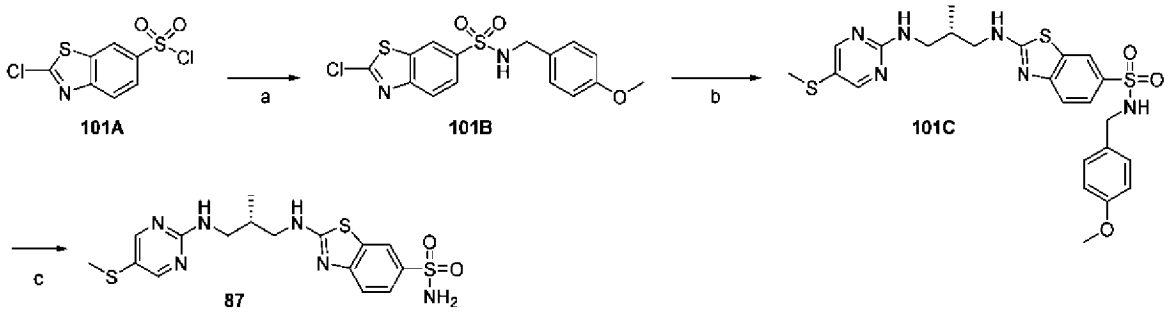
	31	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (dd, *J* =5,6, 5,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,24 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 4,64 (d, *J* =5,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,00 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	484
	32	^{1}H 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	^{1}H 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	^{1}H 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	^{1}H 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) N*H* протонов не наблюдали.	470

	36	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,09 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 8,38 (s, 3H), 8,23 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, *J* =1,8, 8,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,42 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 4,74 (d, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H).	485
	37	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 2H), 8,14 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,93 - 7,93 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* =1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* =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, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	458
	38	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41 (s, 2H), 8,38 (d, *J* =5,5 Гц, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 8,04 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, *J* =6,9 Гц, 5H), 7,43 (d, *J* =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, *J* =6,8, 13,3 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,03 (d, *J* =6,7 Гц, 3H).	560
	39	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (2H, s), 7,94 (1H, d, *J* =1,4 Гц), 7,56 - 7,53 (1H, m), 7,50 (1H, d, *J* =8,3 Гц), 6,76 (1H, s), 5,68 (1H, dd, *J* =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, *J* =18,1 Гц), 2,25 - 2,11 (1H, m), 1,06 (3H, d, *J* =6,9 Гц); Один N*H* протон не наблюдали	458
	40	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,33 (2H, s), 8,30 (1H, dd, *J* =5,6, 5,6 Гц), 7,96 (1H, d, *J* =1,6 Гц), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,34 (1H, d, *J* =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, *J* =6,8 Гц); Один N*H* протон не наблюдали	444

	41	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (2H, s), 7,97 (1H, d, *J* =1,6 Гц), 7,60 (1H, dd, *J* =1,8, 8,4 Гц), 7,48 (1H, d, *J* =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, *J* =6,8 Гц); Один N*H* 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, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* =1,8, 8,4 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H). Формиатная соль. Один N*H* протон не наблюдали.	470
	43	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J* =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, *J* =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, *J* =12,8 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,07 (d, *J* =6,9 Гц, 3H).	544
	44	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,70 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* =1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,85 - 6,85 (m, 1H), 5,71 (dd, *J* =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,72 - 4,12 (m, 3H), 3,98 (d, *J* =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, *J* =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, *J* =8,3 Гц, 1H), 6,86 - 6,86 (m, 1H), 5,80 (dd, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H), N*H* протон не наблюдали.	498

	46	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,69 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 7,32 (dd, *J* =1,7, 8,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,71 (dd, *J* =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,18 - 4,18 (m, 2H), 3,91 (d, *J* =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, *J* =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, *J* =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, *J* =1,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* =1,8, 8,3 Гц, 1H), 5,72 (dd, *J* =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, *J* =6,1 Гц, 4H), 1,20 (d, *J* =6,4 Гц, 6H), 1,07 (d, *J* =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, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* =8,0 Гц, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 5,75 (dd, *J* =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, *J* =18,2 Гц, 6H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,06 (d, *J* =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, *J* =1,4 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* =1,5, 8,3 Гц, 1H), 5,86 (dd, *J* =6,6, 6,6 Гц, 1H), 4,78 (d, *J* =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, *J* =4,7, 4,7 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,07 (d, *J* =6,9 Гц, 3H), N*H* протон не наблюдали.	514
	50	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 7,68 (d, *J* =1,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,33 (td, *J* =1,4, 8,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,69 (t, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H), N*H* не наблюдали.	466

Схема 2



a) (4-Метоксифенил)метанамин, Et_3N, THF, b) Et_3N, DMF, **100E**, c) TFA, DCM

Общий способ 6

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

Добавляли по каплям (4-метоксифенил)метанамин (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%). ^{1}H 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, *J* =1,6 Гц), 8,12 (1H, d, *J* =8,5 Гц), 7,95 (1H, dd, *J* =1,8, 8,6 Гц), 4,55	305

		(1H, d, *J* =3,9 Гц), 4,08 (2H, dd, *J* =6,5, 9,3 Гц), 3,64 (2H, dd, *J* =5,3, 9,2 Гц), 2,13 - 2,13 (1H, m).	
	Промежуточное соединение	Не получено	263
	Промежуточное соединение	Не получено	418
	Промежуточное соединение	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* =8,7 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J* =1,8, 8,6 Гц, 1H), 5,13 (dd, *J* =5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,07 (q, *J* =7,2 Гц, 2H), 3,82 (d, *J* =5,5 Гц, 2H), 1,17 (dd, *J* =7,2, 7,2 Гц, 3H).	335
	Промежуточное соединение	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 8,07 (d, *J* =8,5 Гц, 1H), 7,97 (dd, *J* =1,8, 8,6 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 3,73 (dd, *J* =4,3, 4,3 Гц, 2H), 3,15 (dd, *J* =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%). ^{1}H 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)

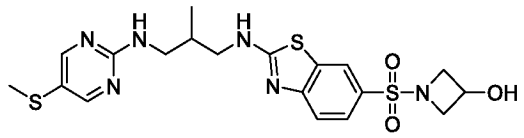
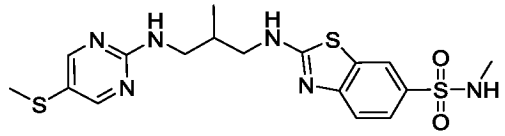
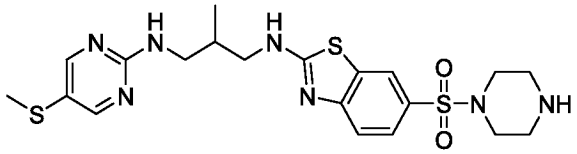
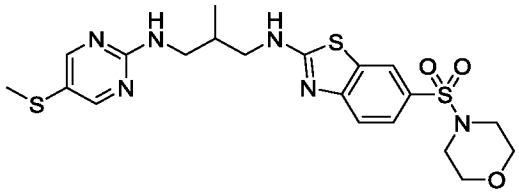
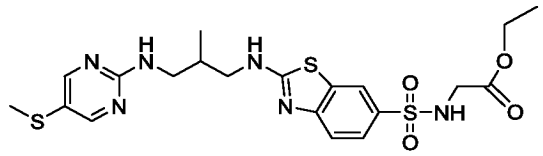
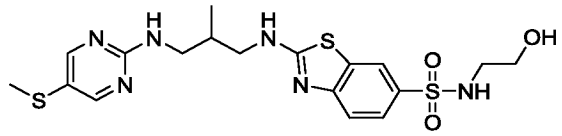
Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (5 мл) в охлажденный на льду раствор *N*-(4-метоксибензил)-2-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)бензо[*d*]тиазол-6-сульфонамида (101C) (250 мг, 0,459 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали на льду в течение 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%). ^{1}H 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.

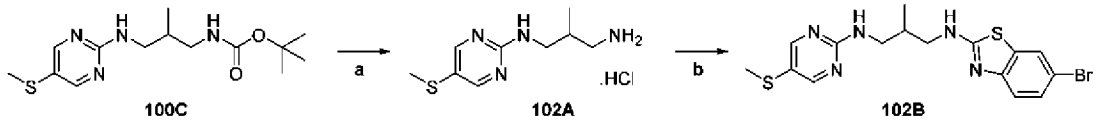
Таблица 3

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**

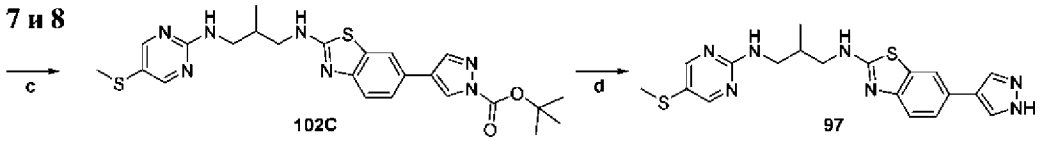
	88	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 2H), 8,05 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* =8,5 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,70 (dd, *J* =6,8, 6,8 Гц, 1H), 4,50 - 4,45 (m, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 3H), 3,54 (dd, *J* =4,1, 13,6 Гц, 1H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,08 (d, *J* =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,	469

		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).	
	94	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (2H, s), 8,05 (1H, d, *J* =1,6 Гц), 7,74 (1H, dd, *J* =1,9, 8,5 Гц), 7,61 (1H, d, *J* =8,5 Гц), 5,68 (1H, dd, *J* =6,7, 6,7 Гц), 3,81 (2H, dd, *J* =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, *J* =6,9 Гц).	508
	95	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,44 (dd, *J* =5,5, 5,5 Гц, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,07 (d, *J* =1,9 Гц, 1H), 7,88 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* =2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* =8,5 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* =8,8 Гц, 2H), 6,81 (d, *J* =8,8 Гц, 2H), 3,89 (d, *J* =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, *J* =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, *J* =1,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, *J* =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, *J* =6,8 Гц, 3H).	505

Схема 3



Общие способы 7 и 8



a) 4M HCl в 1,4-диоксане; b) 6-бром-2-хлорбензотиазол, Et_3N, DMF; c) общий способ 7, Het-B$(OR)_2$, Cs_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, вода, DMF; или общий способ 8, Het-Sn(*n*Bu)$_3$, $Pd(PPh_3)_4$, DMF; d) 4M HCl в 1,4-диоксане

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

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 (100C) (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%). ^{1}H 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)**

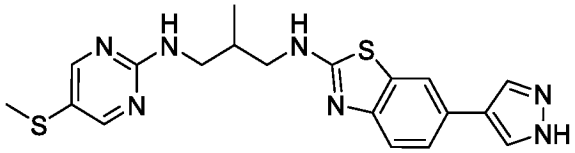
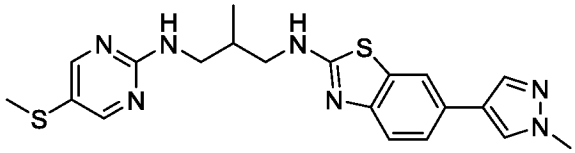
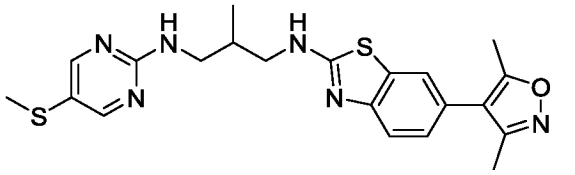
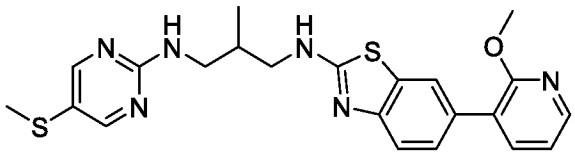
Добавляли раствор N^1-(6-бромбензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-метил-N^3-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина (102B) (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в раствор (1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1*H*-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (27,8 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (58 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) 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 тетракис(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. Полунеочищенный 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. №**	**1H 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, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* =8,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* =1,8, 8,4 Гц, 1H), 6,00 - 5,91 (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) N*H* способный к обмену протон не наблюдали.	412
	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

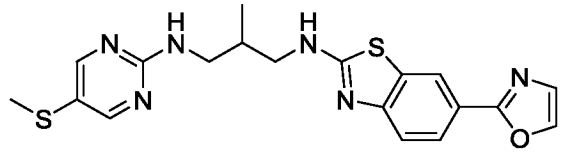
Общий способ 8

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 (102B) (90 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в раствор 2-(три-*н*-бутилстаннил)оксазола (0,044 мл, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и тетракис(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-*н*-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.

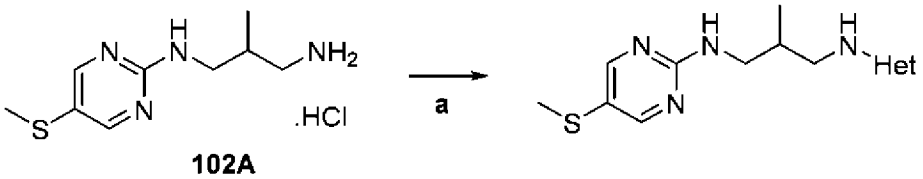
С применением процедур, описанных на **схеме 3**, в соответствии с **общим способом 8** получали следующие примеры.

Таблица 5

Структура	**Пр. №**	**1H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	101	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 2H), 8,26 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J* =1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,75 - 6,75 (m, 1H), 5,68 (dd, *J* =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, *J* =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, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	427

Схема 4



a) Het-Cl или Het-Br; Et_3N, 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

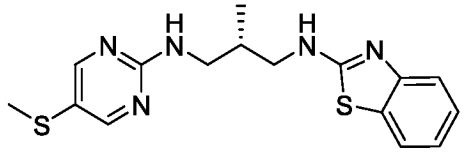
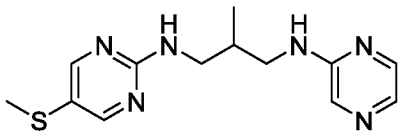
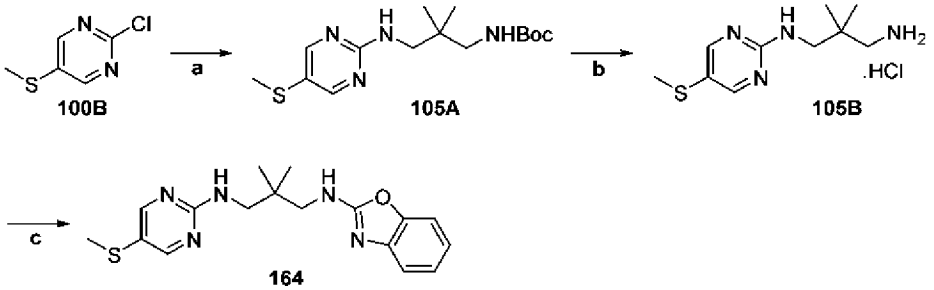
	106	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,26 (s, 2H), 7,96 (dd, *J* =5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* =7,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, *J* =5,9, 5,9 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* =7,3 Гц, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 0,87 (d, *J* =6,8 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 - 3,14 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 0,92 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	291

Схема 7



a) $NH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2NHBoc$, Cs_2CO_3, DMF; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) 2-хлорбенз[*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%). ^{1}H 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.

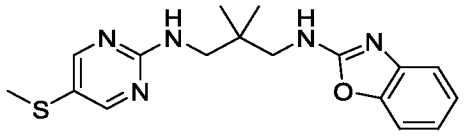
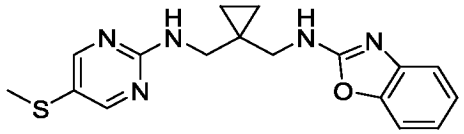
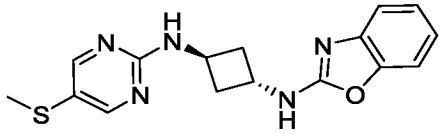
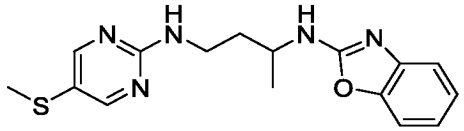
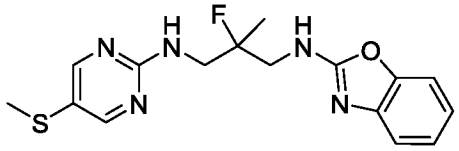
Выход: 0,13 г (100%), соль HCl. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,39 (s, 2H), 7,95 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 3,25 (d, *J* =5,5 Гц, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,96 (s, 6H).

***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.

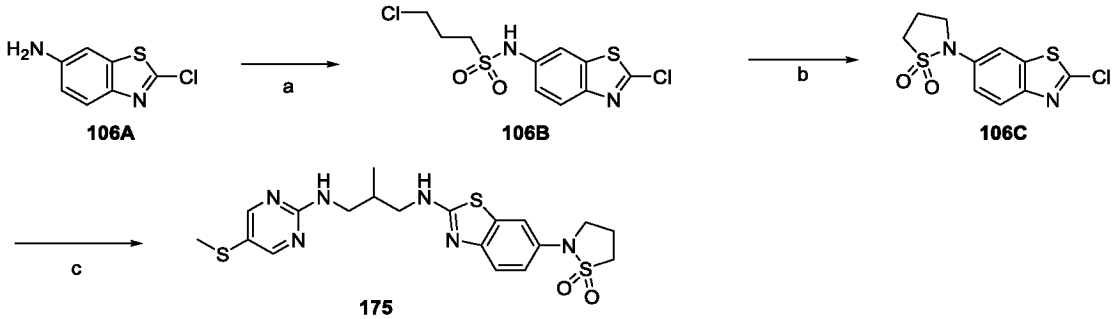
С применением процедур, описанных на **схеме 7**, в соответствии с **общим способом 3** получали следующие примеры.

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, *J* =7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* =7,4 Гц, 1H), 7,14 (dd, *J* =7,4, 7,4 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J* =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, *J* =7,5 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* =7,8 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J* =7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, *J* =7,3, 7,3 Гц, 1H), 6,28 - 6,27 (m, 1H), 5,73 (dd, *J* =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, *J* =6,7 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* =7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* =7,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, *J* =7,4, 7,4 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J* =7,3, 7,3 Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* =6,5, 12,9 Гц, 1H), 2,38 (d, *J* =14,1 Гц, 6H) N*H* протон не наблюдали.	328
	167	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,30 (s, 2H), 7,84 (d, *J* =8,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, *J* =5,4, 5,4 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* =7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* =7,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* =7,4, 7,4 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J* =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, *J* =6,5 Гц, 3H).	330
	168	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (2H, s), 7,37 (1H, d, *J* =7,8 Гц), 7,24 (1H, s), 7,17 (1H, dd, *J* =7,6, 7,6 Гц), 7,04 (1H, dd, *J* =7,7, 7,7 Гц), 6,23 - 6,23 (1H, m), 5,95 (1H, dd, *J* =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, *J* =21,8 Гц);	348

	169	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,32 (s, 2H), 7,86 (dd, *J* =5,3, 5,3 Гц, 1H), 7,44 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* =7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* =7,3 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* =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, *J* =7,5, 7,5 Гц, 4H). 2*H* не наблюдали, ниже пика воды.	344
	170	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,86 (d, *J* =6,4 Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,32 (d, *J* =1,8 Гц, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,44 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 4,30 (q, *J* =7,1 Гц, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 7H), 1,33 (dd, *J* =7,1, 7,1 Гц, 3H).	416
	171	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 7,38 (d, *J* =7,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* =7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, *J* =7,7, 7,7 Гц, 1H), 5,37 (d, *J* =7,0 Гц, 1H), 5,10 (d, *J* =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	^{1}H 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	^{1}H 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	^{1}H 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) $ClS(O_2)CH_2CH_2CH_2Cl$, 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-амина (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%). ^{1}H 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)

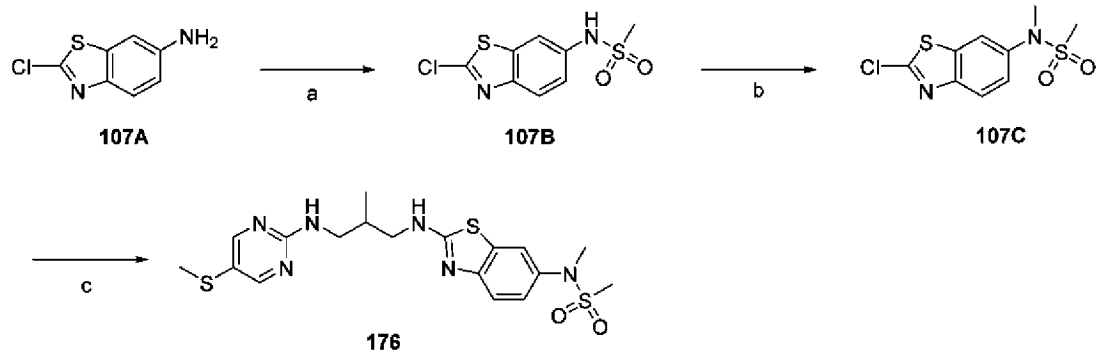
Добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (98 мг, 2,46 ммоль, 2,0 экв.) в охлажденный на льду раствор 3-хлор-*N*-(2-хлорбензо[*d*]тиазол-6-ил)пропан-1-сульфонамида (106B) (400 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) в *N*,*N*-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа 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), солевым 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%). ^{1}H 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%). ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

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 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%). ^{1}H 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 H перекрыт $CDCl_3$, способный к обмену N*H*-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.

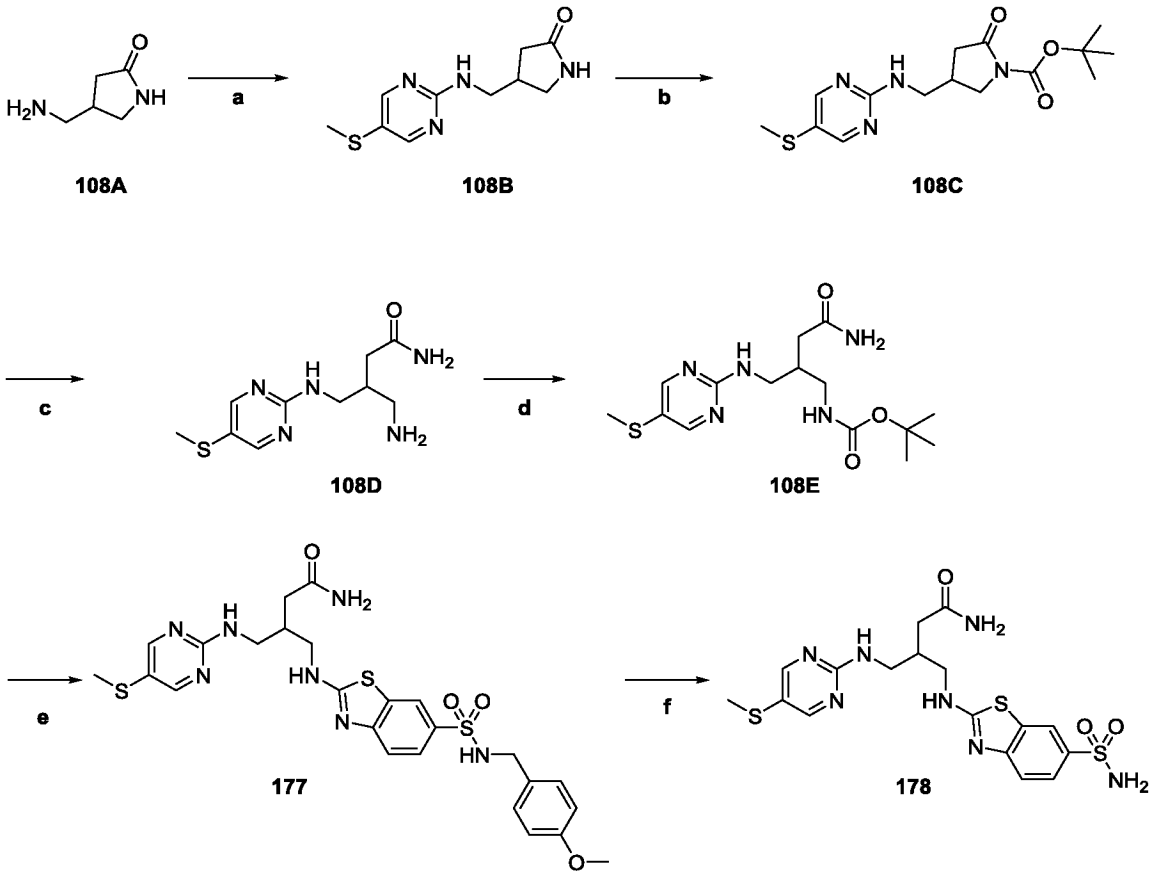
Выход: 100 мг (70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95 (d, *J* =8,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* =2,1 Гц, 1H), 7,48 (dd, *J* =2,3, 8,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

_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%). ^{1}H 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 N*H*-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 солевым 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 солевым 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%). ^{1}H 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%). ^{1}H 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%). ^{1}H 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)бутанамид (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 солевым 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%). ^{1}H 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

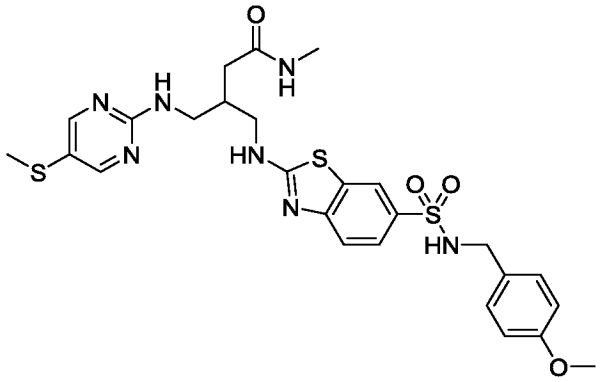
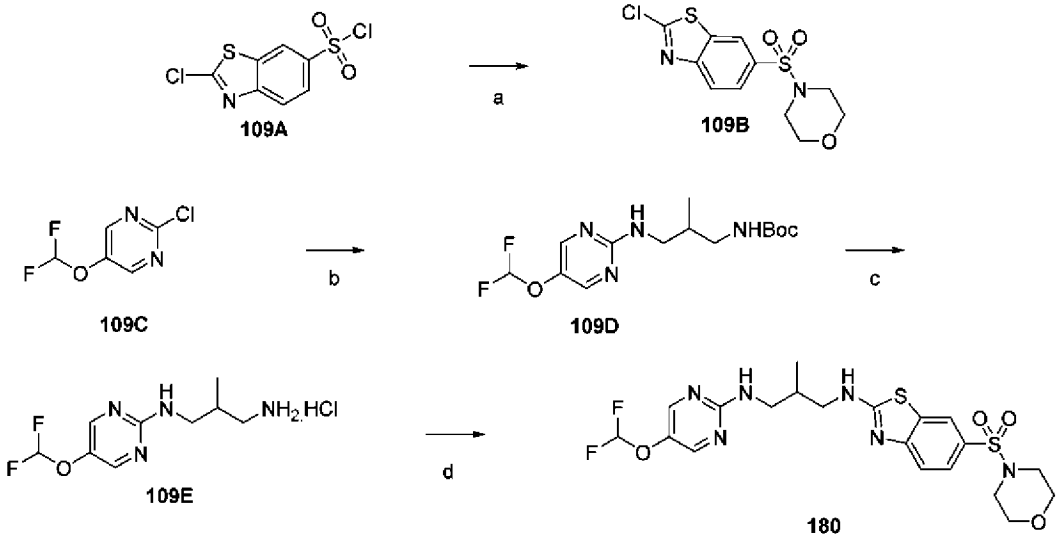
Структура	Пр. №	1H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	179	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,45 (dd, *J* =5,4, 5,4 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,08 (d, *J* =1,9 Гц, 1H), 7,88 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 1H), 7,81 (q, *J* =4,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,14 (d, *J* =8,8 Гц, 2H), 6,81 (d, *J* =8,8 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



a) морфолин, Et_3N, DCM; b) $NH_2CH_2CHCH_3CH_2NHBoc$, Et_3N, морфолин; c) Cs_2CO_3, DMF; d) HCl, диоксан; e) **109B**, Et_3N, DMF

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

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

Выход: 686 мг. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) □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)

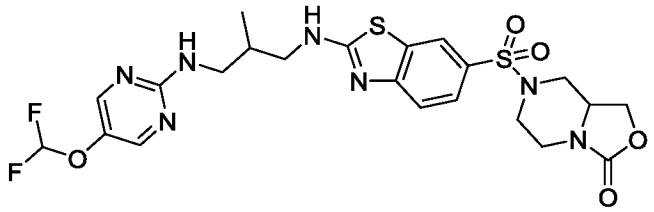
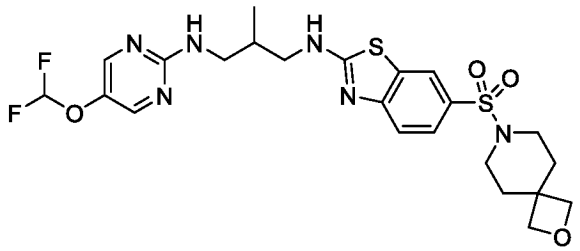
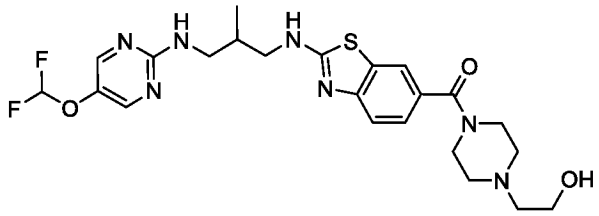
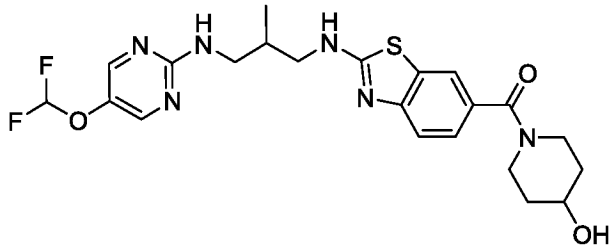
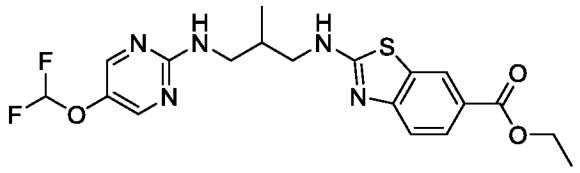
Добавляли раствор хлороводорода (2,7 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к трет-бутил-(3-((5-(дифторметокси)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамату (109D) (300 мг, 0,903 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворители удаляли в вакууме с получением неочищенного указанного в 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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)+.

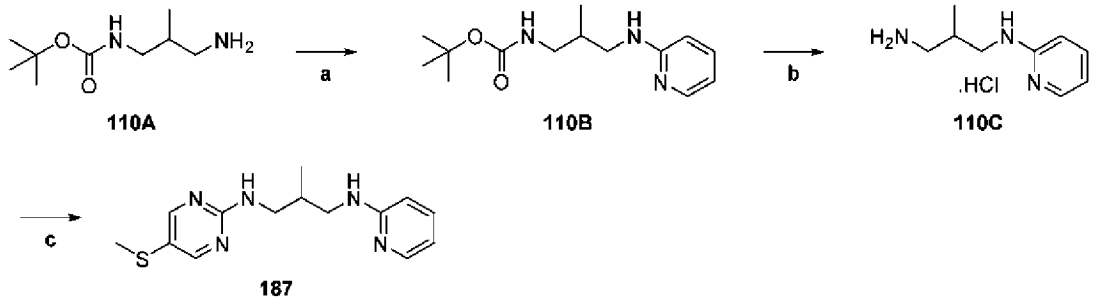
В соответствии с процедурами, описанными на **схеме 11**, синтезировали следующие примеры.

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, NaO*t*Bu, $Pd_2(dba)_3$, XPhos, 1,4-диоксан; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) **100B**, Cs_2CO_3, 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*-бутоксида 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 мМ водный раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил, 5-95%) с получением получистого 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-N^1-(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 М 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-*N*1-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (110C), в виде бледно-желтого полутвердого вещества. Полунеочищенный образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.

Выход: 25 мг (предположительный колич. %).

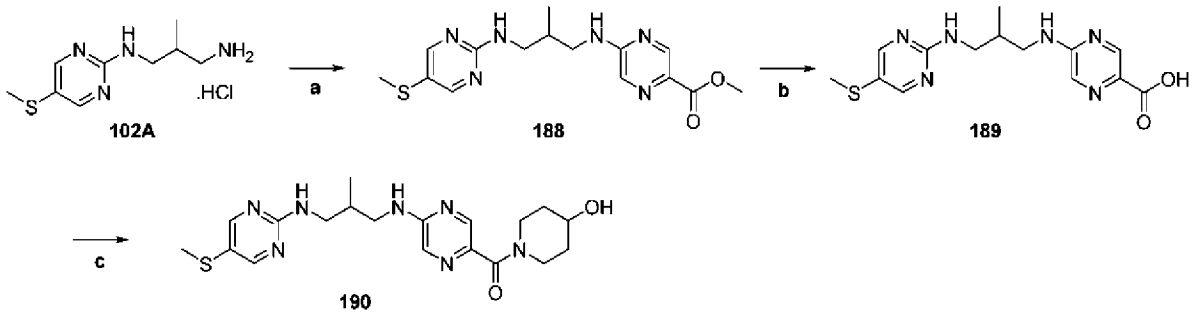
2-Метил-N^1-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-N^3-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамин (пример 187)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**. Добавляли 2-хлор-5-метилсульфанилпиримидин (100B) (17 мг, 0,11 ммоль, 1,05 экв.) в перемешиваемый раствор 2-метил-N^1-(пиридин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (110C) (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 мМ 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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



a) Метил-5-бромпиразин-2-карбоксилат, Cs_2CO_3, DMF; c) LiOH, EtOH, THF; d) пиперидин-4-ол, HATU, Et_3N, 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 солевым 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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%); ^{1}H 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 протон N*H* не наблюдали; MS (ESI+) масса/заряд 335 $(M+H)^+$.

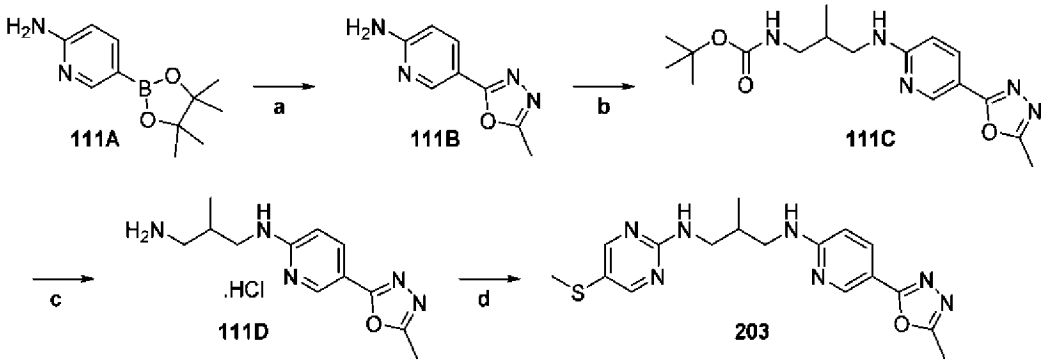
(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-(5-((2-метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-ил)метанон (пример 190)

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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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, $Pd(PPh_3)_4$, 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазол, вода, 1,4-диоксан; b) трет-бутил-*N*-(2-метил-3-оксопропил)карбамат, уксусная кислота, молекулярные сита, $Na(CH_3COO)_3BH$, 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-амина (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 солевым 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 мМ раствор бикарбоната аммония-ацетонитрил, 5-30%) с получением требуемого 5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амина (111B) в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 153 мг (25%). ^{1}H 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-оксопропил)карбамат (111B) (225 мг, 1,21 ммоль, 1,2 экв.) в раствор 5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-амина (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)

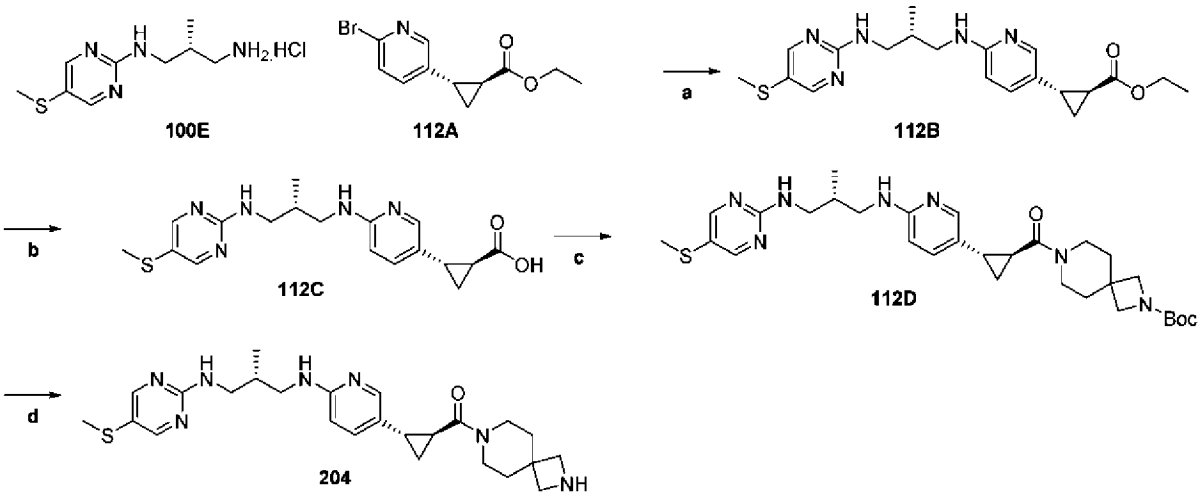
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**. Добавляли раствор хлороводорода (1,2 мл, 4 М в 1,4-диоксане) к *трет*-бутил-(2-метил-3-((5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пропил)карбамату (110C) (101 мг, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной 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 солевым 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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, K_3PO_4, DMSO; b) LiIOH.H_2O, EtOH, H_2O; c) трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат, HATU, Et_3N, 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 солевым 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 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-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (112D)**

Добавляли *трет*-бутил-2,7-диазаспиро[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)метилен]-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 реакционную 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-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (112D), в виде грязно-белого твердого вещества.

Выход: 69 мг. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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-диазаспиро[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-диазаспиро[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-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метанона (204), в виде рассыпчатого белого твердого вещества.

Выход: 15 мг. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

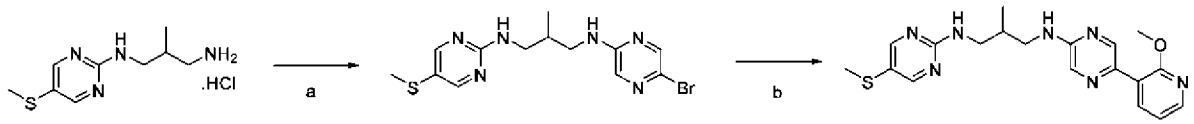
В соответствии с процедурами, описанными на **схеме 17**, синтезировали следующие примеры.

Таблица 14

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	205	^{1}H 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	^{1}H 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, *J* =7,3 Гц, 1H), 5,91 - 5,91 (m, 1H), 5,44 - 5,18 (m, 1H), 4,72 (dd, *J* =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, *J* =6,4, 6,4 Гц, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,64 (tt, *J* =22,1, 20,6 Гц, 2H), 2,42 - 2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 4H),	498

		2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,87 - 1,82 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,03 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	
	208	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 2H), 7,95 (d, *J* =2,4 Гц, 1H), 7,16 (dd, *J* =2,4, 8,6 Гц, 1H), 6,33 (d, *J* =8,5 Гц, 1H), 5,95 - 5,92 (m, 1H), 4,88 (dd, *J* =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, *J* =4,5, 6,2, 8,3 Гц, 1H), 1,02 (d, *J* =6,8 Гц, 3H).	401

Схема 18



a) 2,5-дибромпиразин, Cs_2CO_3, DMF; b) (2-метоксипиридин-3-ил)бороновая кислота, Cs_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, диоксан, вода

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

Добавляли раствор неочищенного 2-метил-*N*-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина гидрохлорида (100E) (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 (113B), в виде бледно-желтой смолы.

Выход: 230 мг (38%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

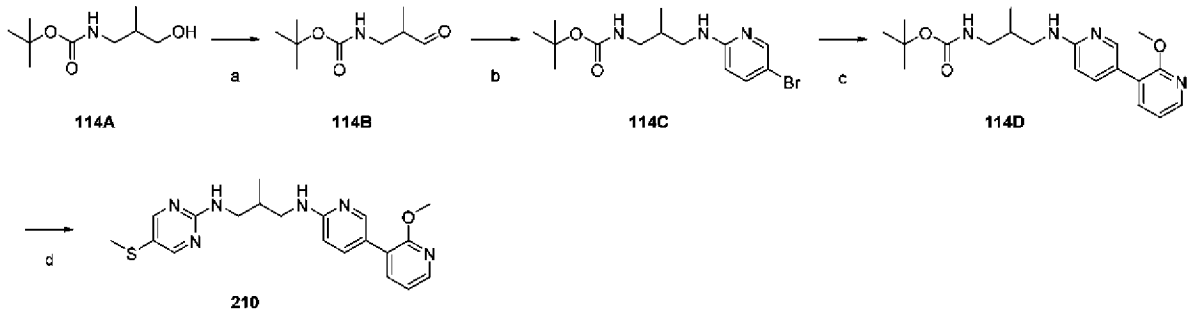
N^1-(5-(2-метоксипиридин-3-ил)пиразин-2-ил)-2-метил-*N*3-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (209)

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 (113B) (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 солевым 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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



a) перйодинан Десса-Мартина, DCM; b) $Na(AcO)_3BH$, AcOH, молекулярные сита, 5-бромпиридин-2-амин; c) 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин, Cs_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, диоксан, вода; d) 4M HCl в диоксане, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Cs_2CO_3, Et_3N, DMF

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

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 (114B), который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

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

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 (114C) 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 $(M+H)^+$.

N1-(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.

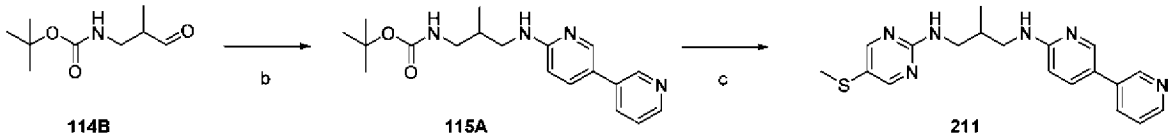
Выход неочищенного вещества: 75 мг. MS (ESI+) масса/заряд 273 $(M+H)^+$.

N^1-(2'-Метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метил-N3-(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-N3-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамина, в виде грязно-белого твердого вещества (155).

Выход: 8 мг (7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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



a) периодинан Десса-Мартина, DCM; b) $Na(AcO)_3BH$, AcOH, молекулярные сита, [3,3'-бипиридин]-6-амин; c) 4M HCl в диоксане, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Cs_2CO_3, Et_3N, 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%). ^{1}H 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).

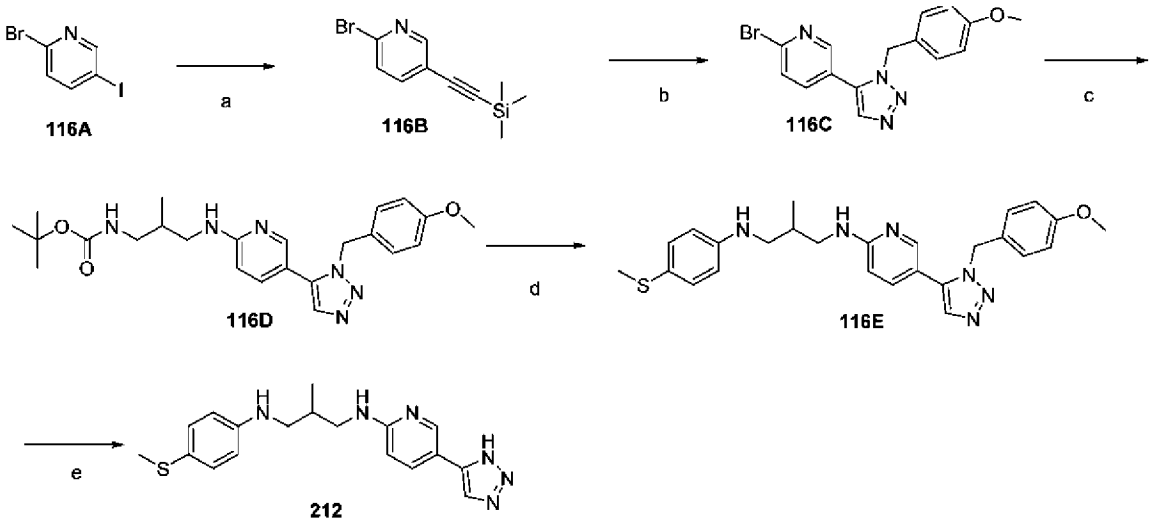
N^1-([3,3'-Бипиридин]-6-ил)-2-метил-N^3-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)пропан-1,3-диамин (211)

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 мМ 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%). ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Схема 21



a) Триметилсилилацетилен, TEA, $Pd(PPh)_3Cl_2$, CuI; b) 1-(азидометил)-4-метоксибензол, EtOH, TBAF; c) трет-бутил(3-амино-2-метилпропил)карбамат, K_3PO_4, L-пролин, CuI, DMSO; d) 4M HCl в диоксане, 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Cs_2CO_3, DMF; e) TFA, DCM

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

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 (116B), в виде белого твердого вещества.

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

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

в раствор 2-бром-5-((триметилсилил)этинил)пиридина (116B) (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)-1H-1,2,3-триазол-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропил)карбамат (116E)**

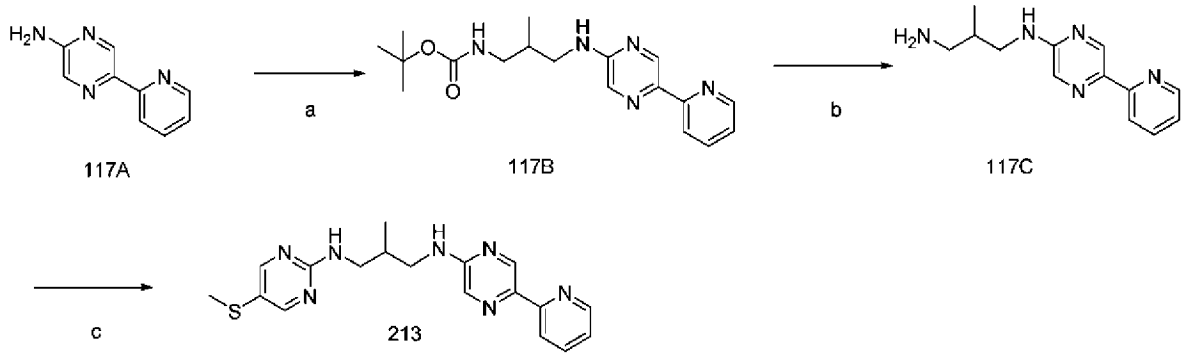
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**.
Выход: 25 мг (29%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, *J* =2,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,90 (dd, *J* =2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,44 (d, *J* =9,0 Гц, 1H), 5,94 (dd, *J* =6,1, 6,1 Гц, 1H), 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), (N*H* 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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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



a) **102b**, уксусная кислота, молекулярные сита, $Na(CH_3COO)_3BH$, DCM; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) **100B**, Cs_2CO_3, DMF

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

В раствор 5-(пиридин-2-ил)пиразин-2-амина (200 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли *трет*-бутил-(2-метил-3-оксопропил)карбамат (117B) (221 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.), молекулярные сита 3Å (750 мг), уксусную кислоту (0,266 мл, 4,65 ммоль) и триацетоксиборогидрид 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 солевым 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)пиразин-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)пиразин-2-ил)пропан-1,3-диамин (117C)

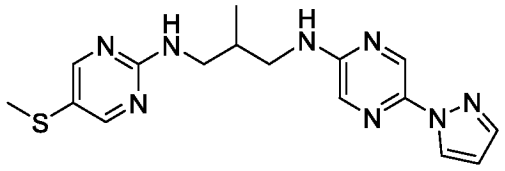
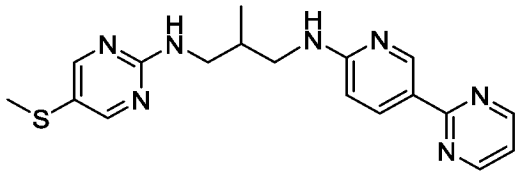
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**. Выход: 200 мг (100%).

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

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**. Выход: 20 мг (10%). ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

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

Таблица 15

Структура	**Пр. №**	**1H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	214	^{1}H 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	^{1}H 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

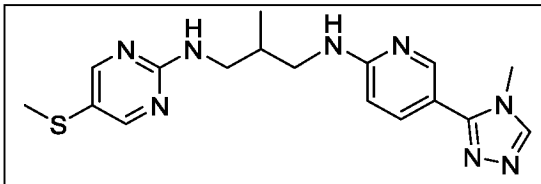
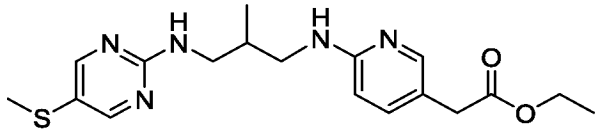
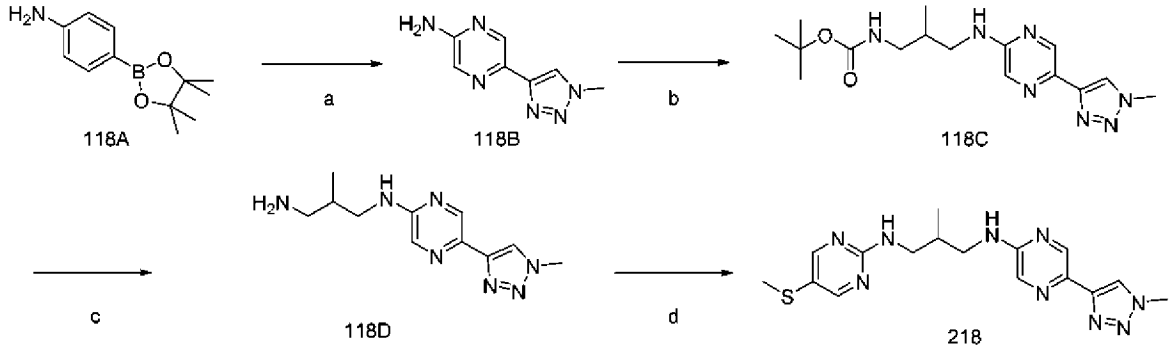
	216	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,36 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* =2,4, 8,7 Гц, 1H), 6,51 (d, *J* =8,4 Гц, 1H), 5,83 - 5,78 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 - 3,24 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 1H).	371
	217	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 2H), 7,99 (d, *J* =2,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, *J* =2,4, 8,5 Гц, 1H), 6,37 (d, *J* =8,5 Гц, 1H), 5,94 (dd, *J* =6,0, 6,0 Гц, 1H), 4,96 (dd, *J* =5,8, 5,8 Гц, 1H), 4,14 (q, *J* =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, *J* =7,2, 7,2 Гц, 3H), 1,03 (d, *J* =6,9 Гц, 3H).	376

Схема 23



a) 4-бром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол, Cs_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, диоксан/вода; b) уксусная кислота, молекулярные сита, $Na(CH_3COO)_3BH$, DCM; c) 4M HCl в диоксане; d) **100B**, Cs_2CO_3, DMF

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

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 (118C)**

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 (118C) непосредственно переносили на следующую стадию.

Выход: 101 мг (34%). MS (ESI+) масса/заряд 347 $(M+H)^+$.

2-Метил-*N1*-(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.

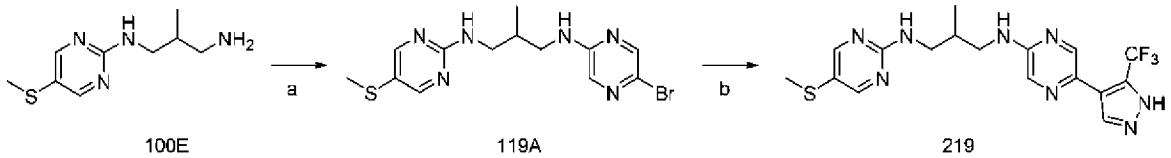
Выход: 71 мг (предположительный). MS (ESI+) масса/заряд 367 $(M+H)^+$.

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%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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



a) 2,5-дибромпиразин, Et_3N, DMF; b) 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин, Cs_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-диоксан, вода

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

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

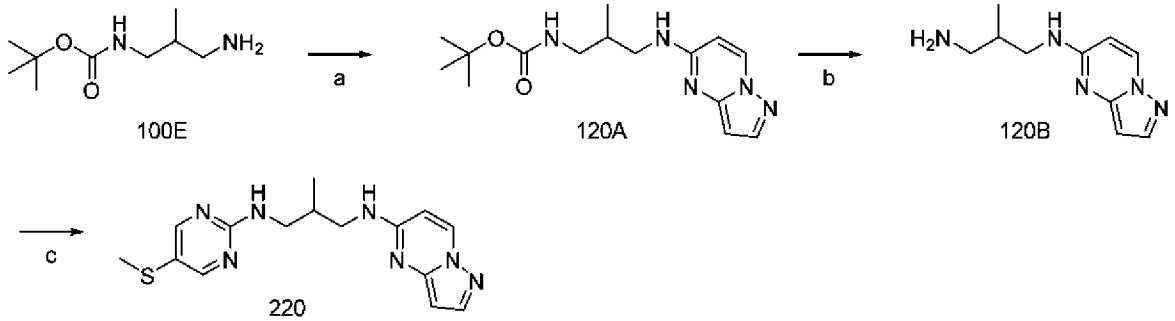
Выход: 230 мг (38%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 8,06 (d, *J* =1,3 Гц, 1H), 7,67 (d, *J* =1,4 Гц, 1H), 5,67 - 5,51 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,55 - 3,31 (m, 3H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,03 (d, *J* =6,9 Гц, 3H).

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%). ^{1}H 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



a) 5-хлорпиразоло[1,5-*c*]пиримидин, микроволновое облучение при 140°C, 30 мин; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) **100B**, Cs_2CO_3, 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-*c*]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 $(M+H)^+$.

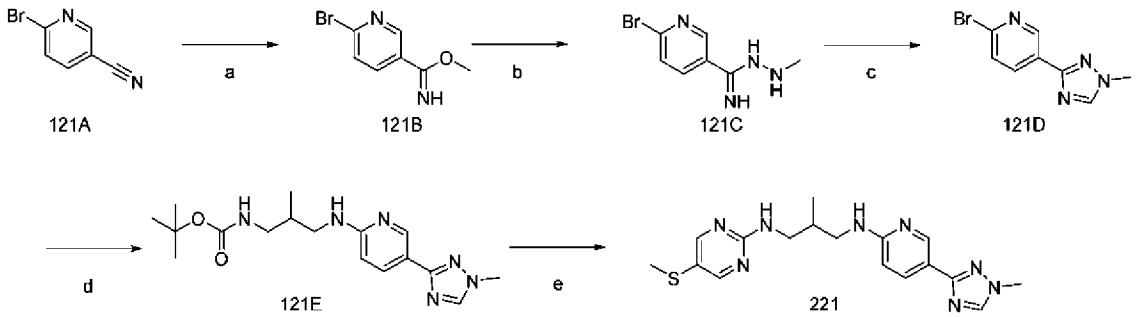
2-Метил-N^1-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)пропан-1,3-диамин (120B)

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%). ^{1}H 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 x NH не наблюдали); MS (ESI+) *масса/заряд* 330 $(M+H)^+$.

Схема 26



a) метоксид натрия, MeOH, диоксан, к. т.; b) метилгидразин, пиридин, к. т.; c) муравьиная кислота, нагревание с обратным холодильником; d) трет-бутил(3-амино-2-метилпропил)карбамат, $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3, диоксан, вода, 80°C в течение ночи; e) i) 4M HCl в диоксане, ii) Cs_2CO_3, 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-1*H*-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).

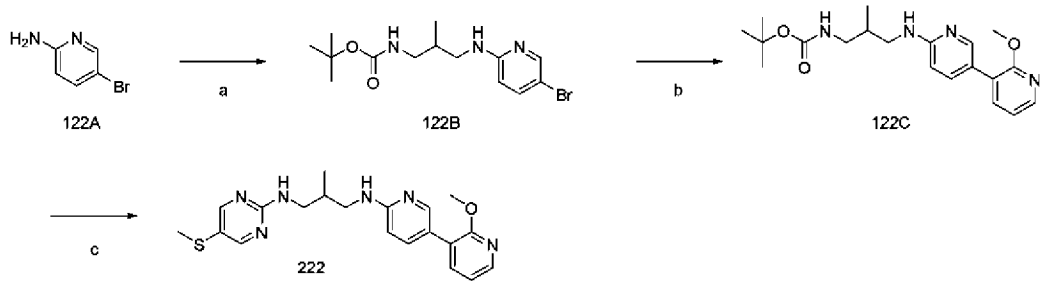
Выход: 125 мг.

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%). ^{1}H 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



a) трет-бутил-*N*-(2-метил-3-оксопропил)карбамат, уксусная кислота, молекулярные сита, $Na(CH_3COO)_3BH$, DCM; b) (2-метоксипиридин-3-ил)бороновая кислота, $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3, диоксан, вода, 80°C в течение ночи; c) i) 4M 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 (122B)**

Добавляли *трет*-бутил-*N*-(2-метил-3-оксопропил)карбамат (100E) (1,0 г, 5,34 ммоль, 1,0 экв.) в раствор 5-бромпиридин-2-амина (122A) (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 (122B) 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 (122C)**

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

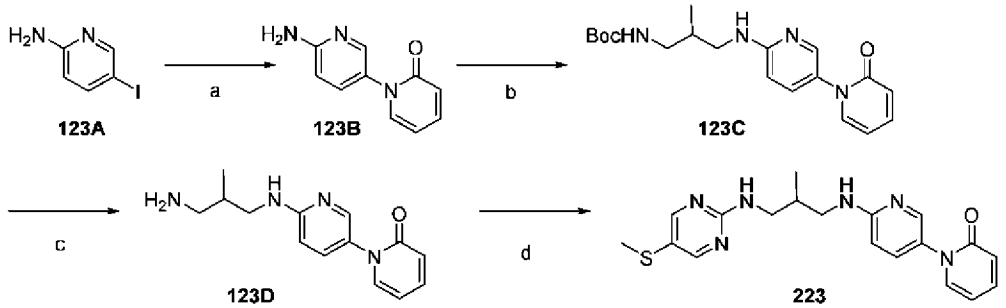
Выход: 138 мг.

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. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Схема 28



a) 2-гидроксипиридин, CuI, 8-хинолол, K_2CO_3, DMSO, 130°C; b) трет-бутил (2-метил-3-оксопропил)карбамат, молекулярные сита на 4A, $NaBH(OAc)_3$, AcOH, DCM, к. т.; c) 4M HCl в 1,4-диоксане, H_2O, к. т.; d) 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин, Et_3N, Cs_2CO_3, DMF, к. т.

6'-Хлор-2*H*-[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-2*H*-[1,3'-бипиридин]-2-она, в виде грязно-белого твердого вещества (123B).

Выход: 245 мг, (26%). ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

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

Применяемая методика была аналогичной таковой, описанной на **схеме 19**. Применяли 6'-хлор-2*H*-[1,3'-бипиридин]-2-он (123B) 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-2*H*-[1,3'-бипиридин]-6'-ил)амино)пропил)карбамата (123C), 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)-2*H*-[1,3'-бипиридин]-2-он (223)

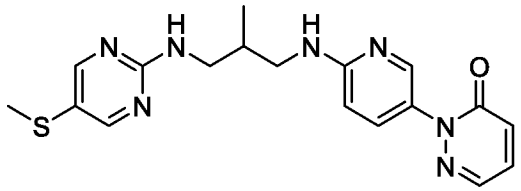
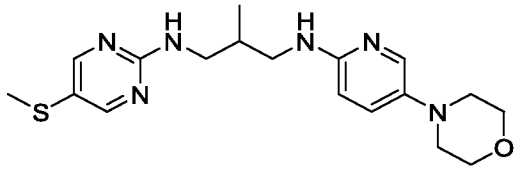
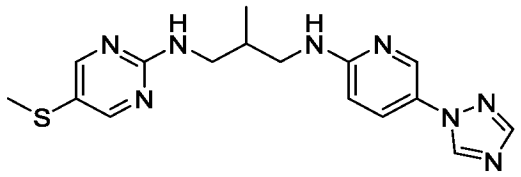
Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 2**, с применением при соотношении (4:1) 4 M HCl в смеси 1,4-диоксан-вода, затем в **общем способе 3** с применением карбоната цезия (3,0 экв.) в комбинации с триэтиламином (2,0 экв.).

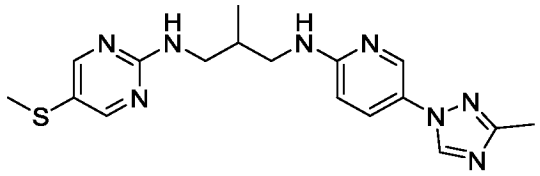
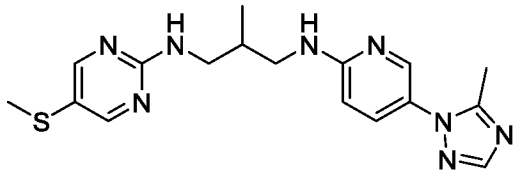
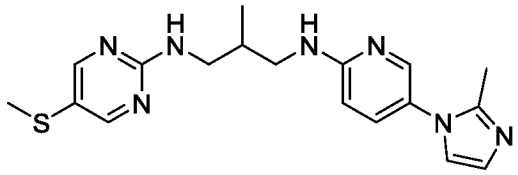
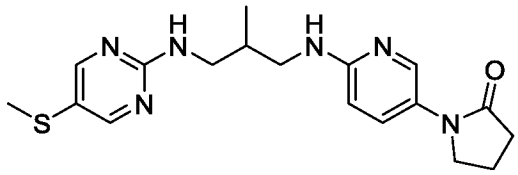
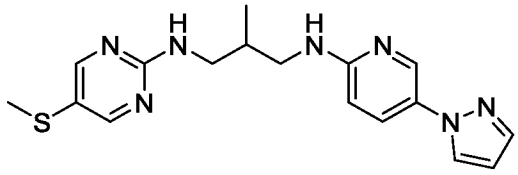
Выход: 152 мг (57% за 2 стадии).

^{1}H 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.

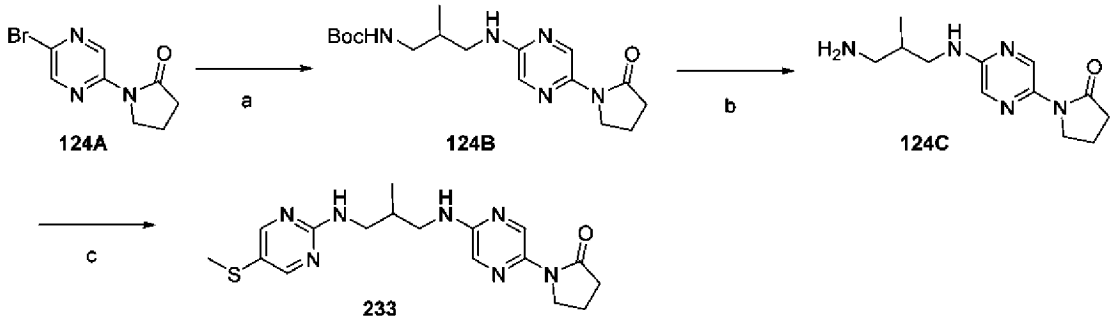
Таблица 16

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, *J* =2,8 Гц), 7,47 (1H, dd, *J* =6,0, 6,0 Гц), 7,19 (1H, dd, *J* =2,9, 9,0 Гц), 6,46 (1H, d, *J* =8,9 Гц), 6,11 (1H, dd, *J* =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, *J* =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, *J* =2,5, 8,8 Гц), 6,49 (1H, d, *J* =8,8 Гц), 5,77 (1H, dd, *J* =6,2, 6,2 Гц), 5,44 (1H, dd, *J* =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, *J* =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, *J* =2,0, 9,3 Гц), 7,59 (4H, br s), 7,03 (1H, d, *J* =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, *J* =6,6 Гц). Соль бис(трифторацетата).	371
	228	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,39 (2H, s), 8,23 (1H, d, *J* =2,3 Гц), 8,10 (1H, s), 7,78 (1H, dd, *J* =2,0, 9,1 Гц), 7,57 (1H, br s), 6,91 (1H, d, *J* =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, *J* =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, *J* =2,4 Гц), 7,47 (1H, dd, *J* =6,0, 6,0 Гц), 7,43 (1H, dd, *J* =2,7, 8,9 Гц), 7,16 (1H, d, *J* =1,4 Гц), 6,92 (1H, dd, *J* =5,8, 5,8 Гц), 6,87 (1H, d, *J* =1,1 Гц), 6,60 (1H, dd, *J* =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, *J* =6,8 Гц). Формиатная соль.	370
	230	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (2H, s), 8,05 (1H, d, *J* =2,4 Гц), 7,92 (1H, dd, *J* =2,8, 9,0 Гц), 6,43 (1H, dd, *J* =0,5, 9,1 Гц), 5,96 (1H, dd, *J* =5,8, 5,8 Гц), 3,80 (2H, ddt, *J* =3,5, 3,5, 3,5 Гц), 3,53 - 3,44 (1H, m), 3,39 - 3,30 (2H, m), 3,22 (1H, dd, *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).	373
	231	^{1}H 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	^{1}H 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



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

***трет*-Бутил-(2-метил-3-((5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиразин-2-ил)амино)пропил)карбамат (124B)**

Добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-(3-амино-2-метилпропил)карбамата (100E) (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 солевым 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 $(M+H)^+$.

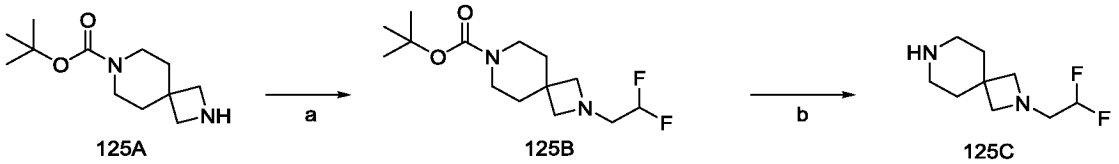
1-(5-((2-Метил-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)пропил)амино)пиразин-2-ил)пирролидин-2-он (233)

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

Выход: 71 мг (18% за 2 стадии).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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, K_2CO_3, DMF, b) TFA, DCM

***трет*-Бутил-2-(2,2-дифторэтил)-2,7-диазаспиро[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-диазаспиро[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-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (125B), в виде бледно-желтого масла.

Выход: 73 мг (45%). ^{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).

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

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,3 мл) в раствор *трет*-бутил-2-(2,2-дифторэтил)-2,7-диазаспиро[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-диазаспиро[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

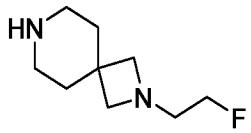
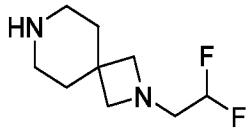
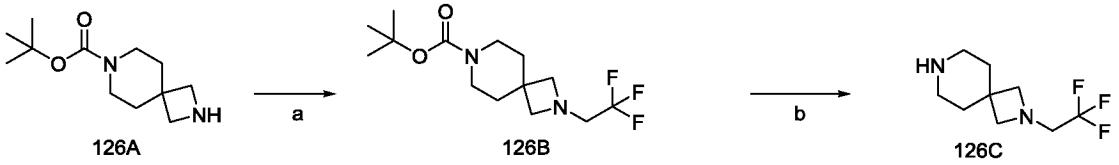
Структура	№ соединения	^{1}H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	Промежуточное соединение	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,67 - 4,24 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,35 - 3,08 (m, 6H), 1,76 - 1,66 (m, 4H). N*H* не наблюдали.	н. д.
	Промежуточное соединение	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,87 - 5,57 (m, 1H), 3,41 - 3,30 (m, 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-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (126B)**

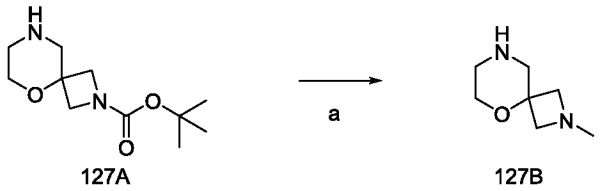
Добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (153 мл, 1,06 ммоль, 1,2 экв.) в суспензию *трет*-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (126A) (200 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (862 мг, 2,65 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (2,0 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. 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-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (126B) в виде клейкого белого твердого вещества. Образец применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 341 мг (колич.). ^{1}H 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-диазаспиро[3.5]нонан (126C)

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,3 мл) в раствор *трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,7-диазаспиро[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-диазаспиро[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-диазаспиро[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-диазаспиро[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-диазаспиро[3.5]нонана (127B) в виде бледно-коричневого масла. Образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки.
Выход: предположительный 100%. ^{1}H 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), N*H* не наблюдали.

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

Таблица 18

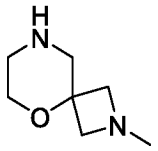
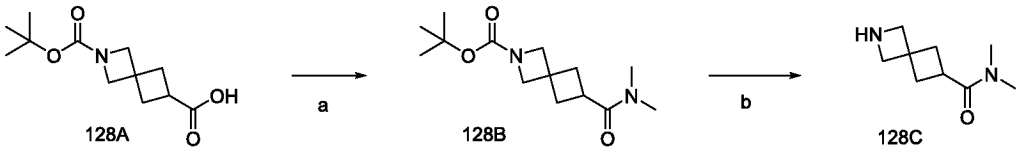
Структура	**№ соединения**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	Промежуточное соединение	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), NH не наблюдали.	-

Схема 33



a) HATU, Et_3N, Me_2NH, DMF b) TFA, DCM

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

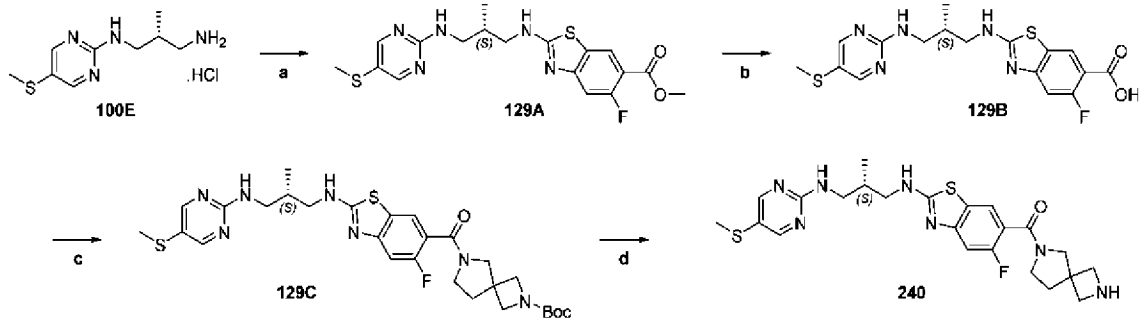
Применяемый способ был аналогичным таковому, описанному в **общем способе 5**, с применением 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-6-(диметилкарбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (128B).

Выход: 111 мг (колич.). ^{1}H 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 (128C)**

Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (2,1 мл) в раствор *трет*-бутил-6-(диметилкарбамоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (128B) (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-карбоксамида (128C), в виде бледно-коричневого масла. Образец переносили в следующую реакцию без дополнительной очистки, предположительный выход 100%.

Схема 34



a) метил-2-хлор-5-фторбензо[*d*]тиазол-6-карбоксилат, Et_3N, DMF; b) LiOH, MeOH, THF, H_2O; c) амин, HATU, Et_3N, DMF; d) TFA, DCM

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

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 3**. Выход: 134 мг (20%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (129B)

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 4**. Выход: 98 мг (колич.).^{1}H 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 N*H*-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-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (129C)**

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 5**. Выход: 20 мг (54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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-диазаспиро[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-диазаспиро[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-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)метанона (пример 189), в виде грязно-белого твердого вещества.
Выход: 9 мг (100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 N*H*-протонов не наблюдали; MS (ESI+) *масса/заряд* 502 $(M+H)^+$.

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

Таблица 19

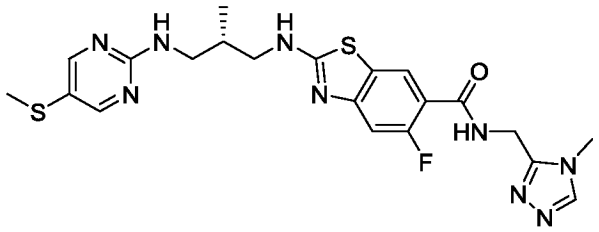
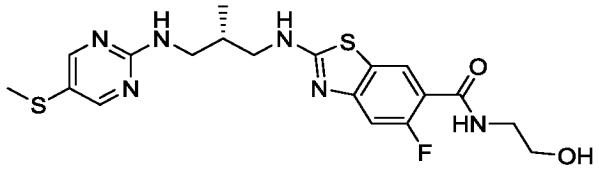
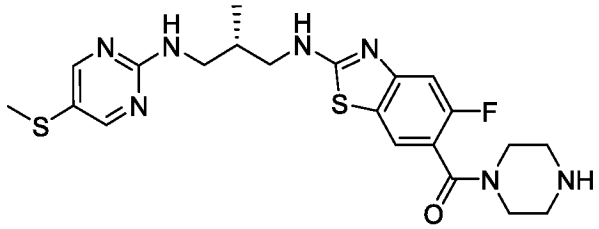
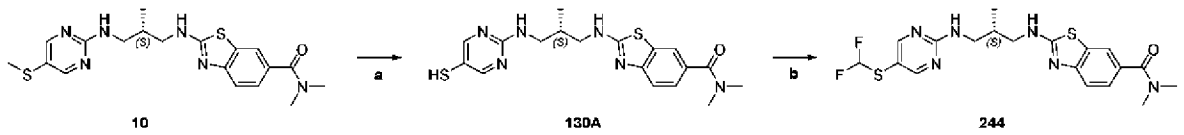
Структура	**Пр. №**	**1H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	241	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,37 (m, 2H), 8,24 (d, *J* =7,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 5,72 - 5,69 (m, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 2H), 3,80 - 3,78 (m, 3H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,42 - 3,24 (m, 2H), 2,38 (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, *J* =6,5 Гц, 1H), 3,86 (t, *J* =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, *J* =6,3 Гц, 1H), 6,85 (t, *J* =6,0 Гц, 1H), 5,63 (t, *J* =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, *J* =6,9 Гц, 3H).	478

Схема 35



a) NaSMe, NMP, 160°C, 1 ч; b) бромдифторметилдиэтилфосфонат, KOH, NMP, вода

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

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 (130A), который применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

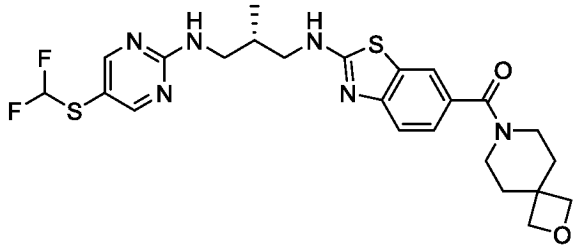
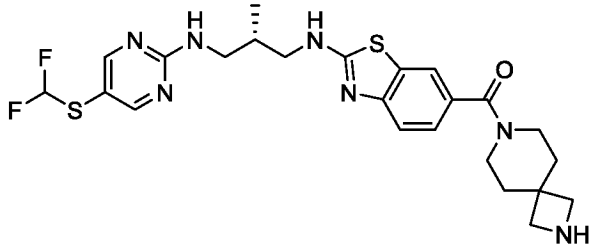
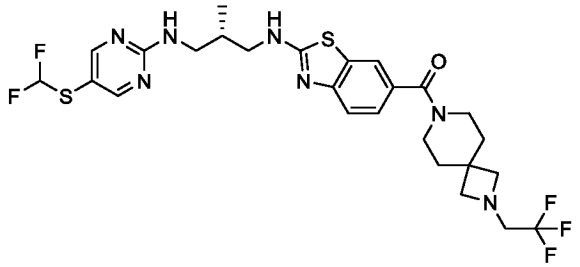
2-((3-((5-((Дифторметил)тио)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамид (244)

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 солевым 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-((дифторметил)тио)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилпропил)амино)-*N,N*-диметилбензо[*d*]тиазол-6-карбоксамида (244) в виде грязно-белого твердого вещества. Выход: 15 мг (19%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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. №**	**1H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	245	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 2H), 7,65 (d, *J* =1,4 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* =7,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* =1,8, 8,3 Гц, 1H), 6,68 (t, *J* =56,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (dd, *J* =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, *J* =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, *J* =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, *J* =1,3 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 6,12 (t, *J* =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, *J* =9,4 Гц, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 4H), 1,07 (d, *J* =6,9 Гц, 3H).	616

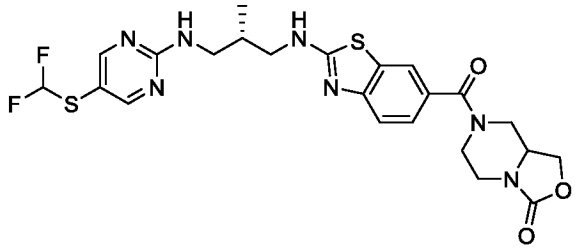
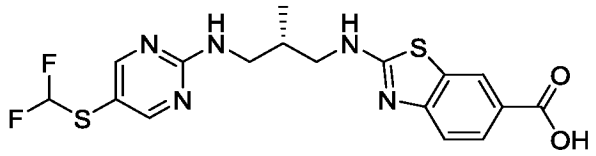
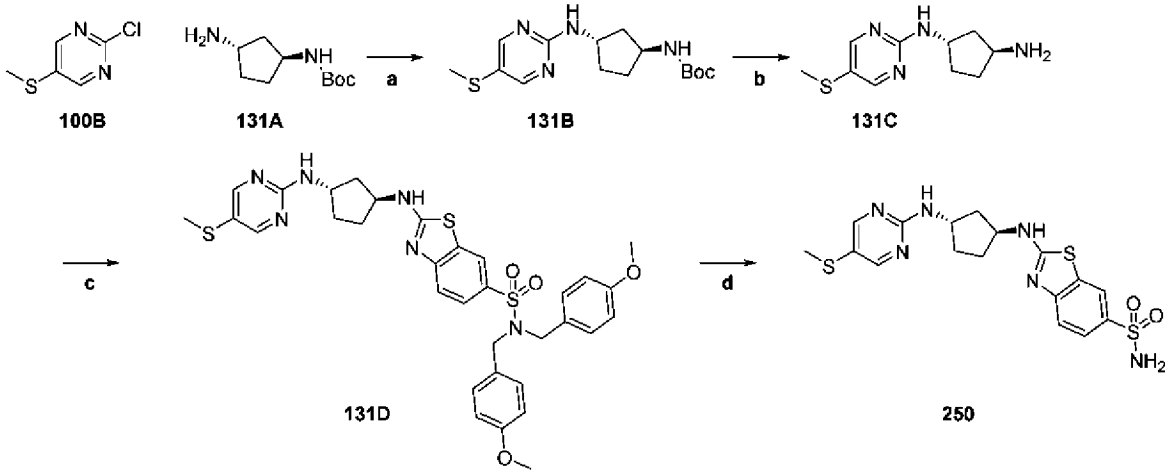
	248	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 - 8,38 (m, 4H), 7,70 (d, *J* =1,5 Гц, 2H), 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,09 (t, *J* =6,6 Гц, 2H), 4,45 (t, *J* =8,4 Гц, 3H), 4,00 - 3,82 (m, 6H), 3,65 - 3,52 (m, 4H), 3,45 - 3,30 (m, 4H), 3,07 (s, 6H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 1,08 (d, *J* =6,9 Гц, 6H).	550
	249	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,41 - 8,35 (m, 3H), 8,25 (d, *J* =1,5 Гц, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* =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) Cs_2CO_3, DMF; b) 4M HCl в 1,4-диоксане; c) 2-хлорбензотиазол, Et_3N, DMF; d) TFA, DCM

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

Применяемая методология была аналогичной таковой, описанной в **общем способе 1**. Выход: 220 мг (44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 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-(1R,3R)-N*[1]-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина гидрохлорид (131C)**

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**.

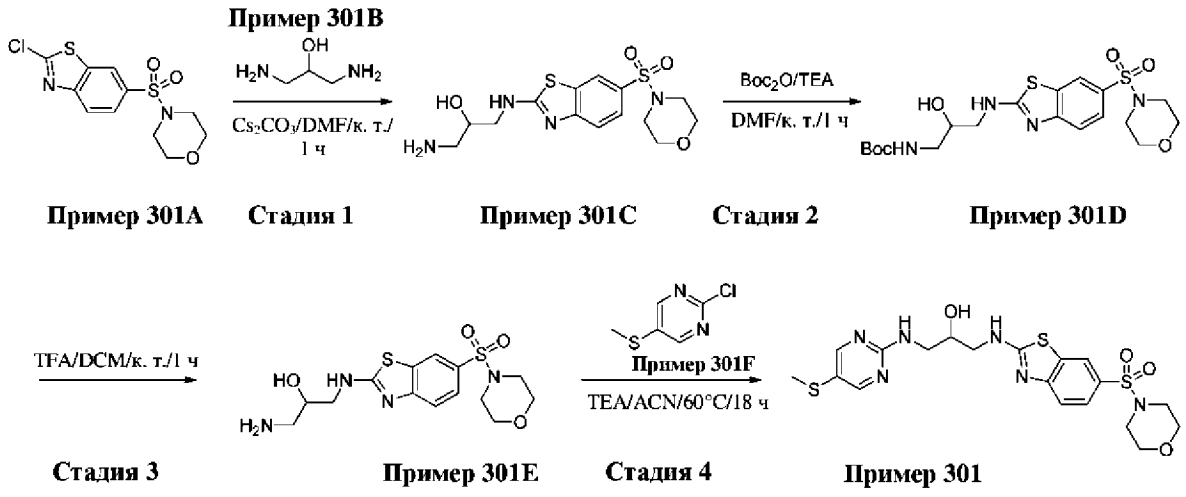
Выход: 52 мг (23%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 2H), 8,00 (d, *J* =1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J* =1,9, 8,5 Гц, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 4H), 6,76 - 6,73 (m, 4H), 5,59 - 5,54 (m, 1H), 5,22 (d, *J* =6,9 Гц, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 3,77 - 3,76 (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%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 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 Boc_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 × 2), промывали водой и солевым 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 $[M+H]^+$ = 573.

Стадия 3. Пример 301E

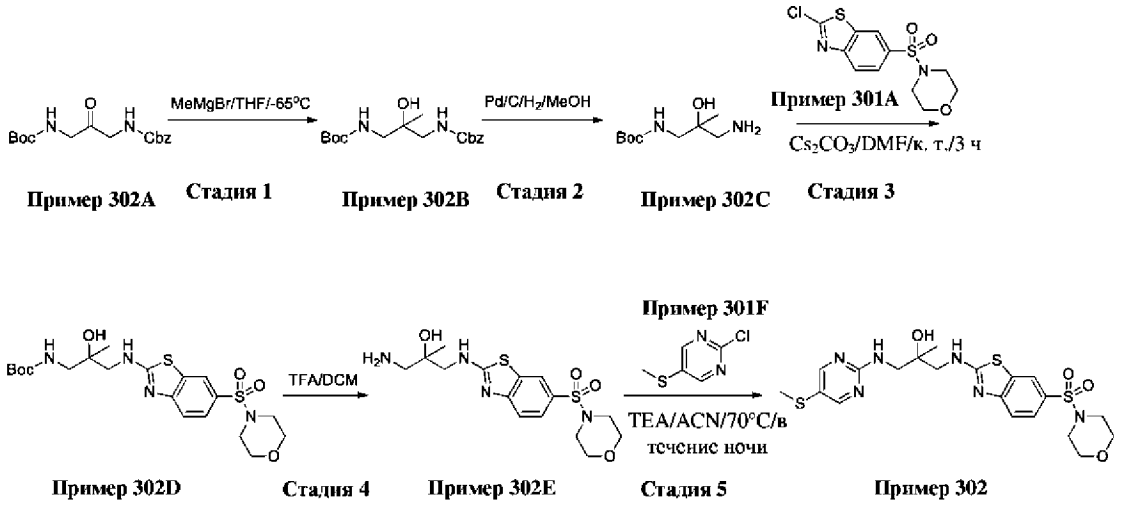
В раствор соединения из **примера 301D** (1,2 г, 2,54 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при к. т. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. С помощью TLC обнаруживали, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали с получением требуемого продукта (**пример 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. ^{1}H 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°C. Добавляли по каплям MeMgBr (21 мл, 63,1 ммоль, 3 M в THF), затем перемешивали при −65°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 × 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 302B** (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 302C** (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 301A** (154 мг, 0,48 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (313 мг, 0,96 ммоль) и соединение из **примера 302C** (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.

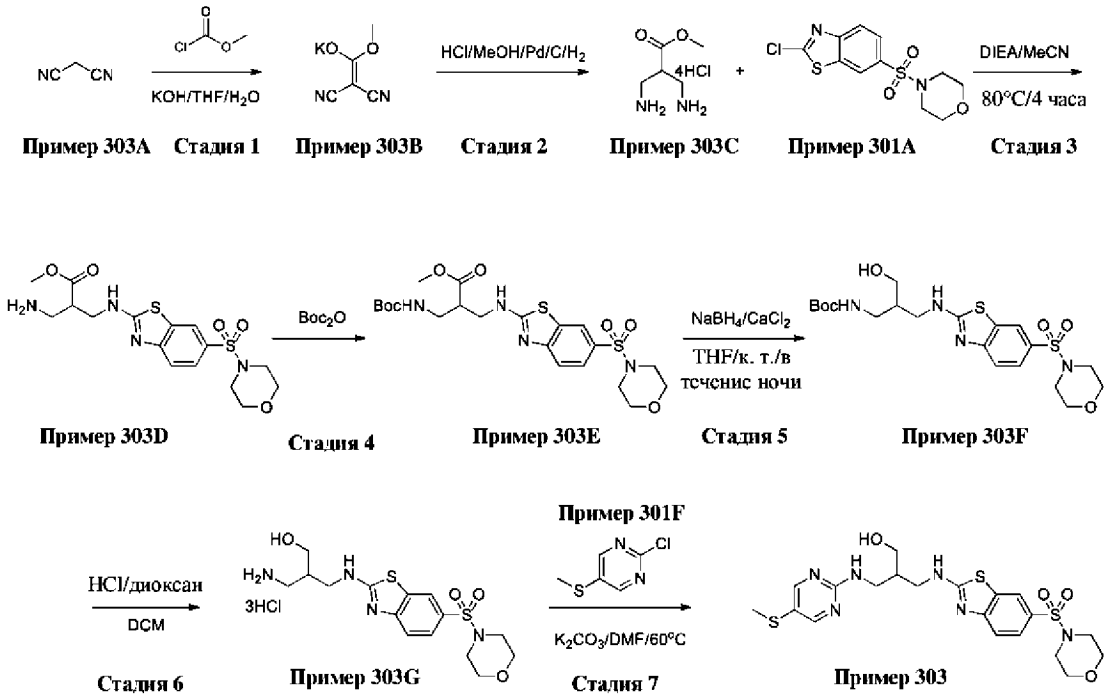
Стадия 5. Пример 302

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 TM. 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.

^{1}H ЯМР (400МГц, CDCl3) 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 303B

В раствор соединения из **примера 303A** (33 г, 500 ммоль) и метилхлорформиата (49,5 г, 520 ммоль) в THF (75 мл) добавляли KOH (56,1 г, 1000 ммоль) в H_2O (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 303B** (67 г, выход 82,7%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 163.

Стадия 2. Пример 303C

В раствор соединения из **примера 303B** (4 г, 24,52 ммоль) в MeOH (300 мл) и HCl (5 мл, 4,0 M в MeOH) добавляли Pd/C (8 г) при комнатной температуре. Суспензию

перемешивали при давлении 15 фунт/кв. дюйм H_2 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 303C** (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 Boc_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 × 2), солевым раствором (200 мл × 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 × 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

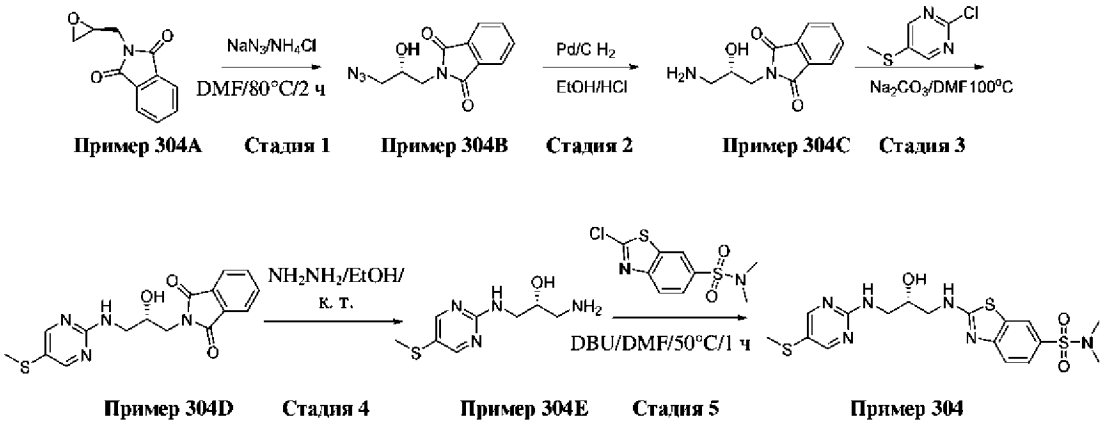
В раствор соединения из **примера 303F** (553 мг, 1,14 ммоль), растворенного в DCM (10 мл), добавляли смесь HCl/диоксан (4,0 M, 10 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. С помощью TLC наблюдали израсходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали 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°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 × 4) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 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.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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).

Схема 44



Стадия 1. Пример 304B

Суспендировали соединение из **примера 304A** (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°C в течение 1 ч. После обнаружения завершения реакции с помощью TLC добавляли EtOAc (1 л) и органический экстракт промывали водой (200 мл × 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 304B** (29 г, выход 100%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 247.

Стадия 2. Пример 304C

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 H_2. 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.

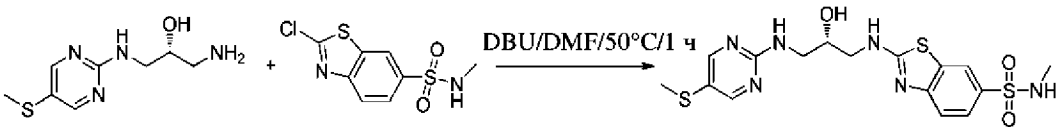
Стадия 4. Пример 304E

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. ^{1}H 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



Пример 304E **Стадия 1** **Пример 305**

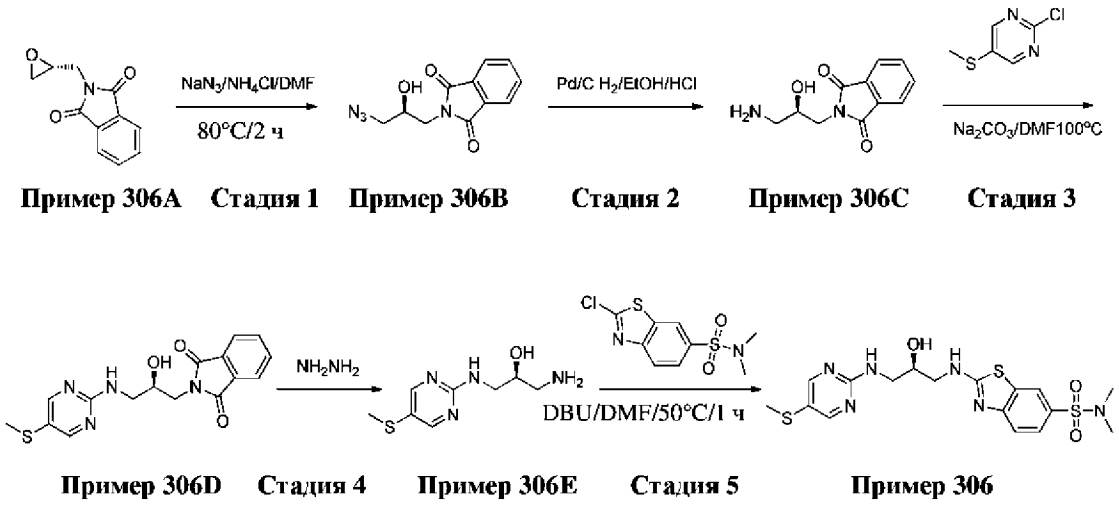
Стадия 1. Пример 305

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.

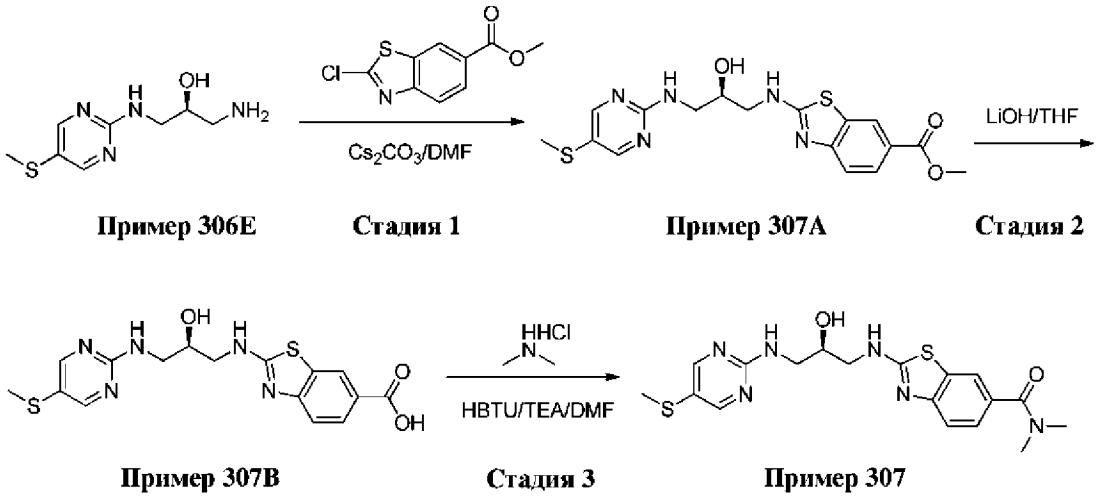
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 8,35 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,06 (m, 0,46H), 3,57 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

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. ^{1}H 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 307A

В раствор соединения из **примера 306E** (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 307A** (50 мг, выход: 26%), в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 406.

Стадия 2. Пример 307B

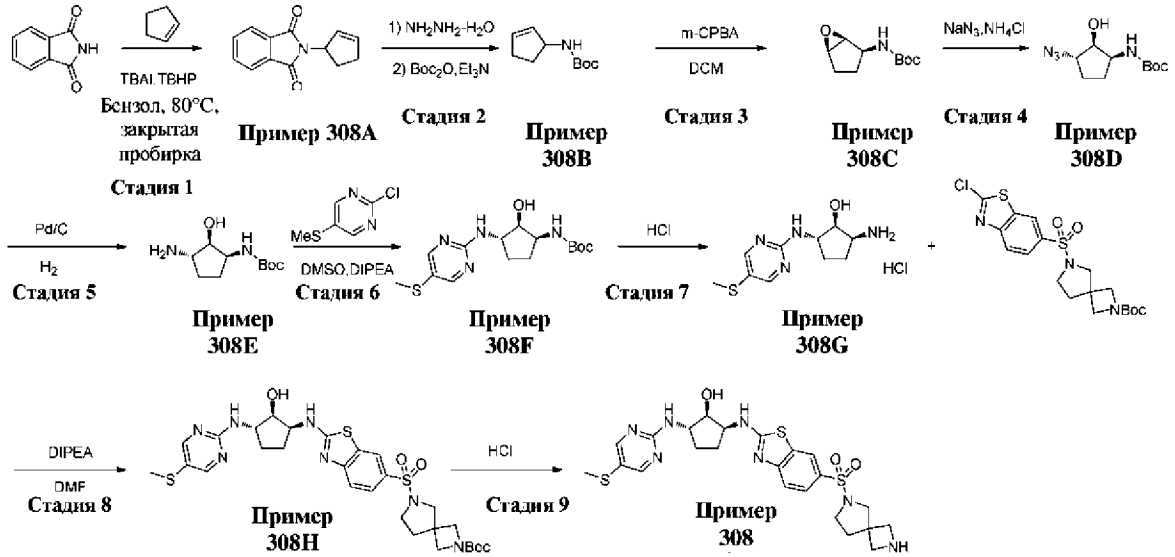
В раствор соединения из **примера 307A** (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (1 мл) добавляли LiOH (0,4 мл, 1 M в воде) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. После определения с помощью TLC, что исходный материал израсходовался, смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле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

Стадия 3. Пример 307

В раствор соединения из **примера 307B** (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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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 TBHP (18,8 г, 136 ммоль), после чего флакон закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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 308A** (5 г, 23,5 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 50% раствор гидрата гидразина в H_2O (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 308B** (550 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 184.

Стадия 3. Пример 308C

В раствор соединения из **примера 308B** (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 м-хлорбензойную кислоту отфильтровывали и промывали с помощью дополнительного количества холодного DCM. Объединенный фильтрат и промывочную жидкость перемешивали с 20% $NaHSO_3$ 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 Na_2SO_4. 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 308C** (455 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 144. ^{1}H 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 308C** (445 мг, 2,28 ммоль), NaN_3 (297 мг, 4,57 ммоль), NH_4Cl (61 мг, 1,14 ммоль), 2-метоксиэтанола (5 мл) и H_2O (1 мл) на бане, в которой поддерживали температуру 80°C, в течение 16 ч. Полученный раствор выпаривали до сухого состояния и осадок растворяли в H_2O (5 мл). Данный раствор насыщали с помощью NaCl и затем экстрагировали с помощью DCM (4 × 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 H_2. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Осадок высушивали и непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки соединение 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.

^{1}H 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 соединение 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-диазаспиро[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

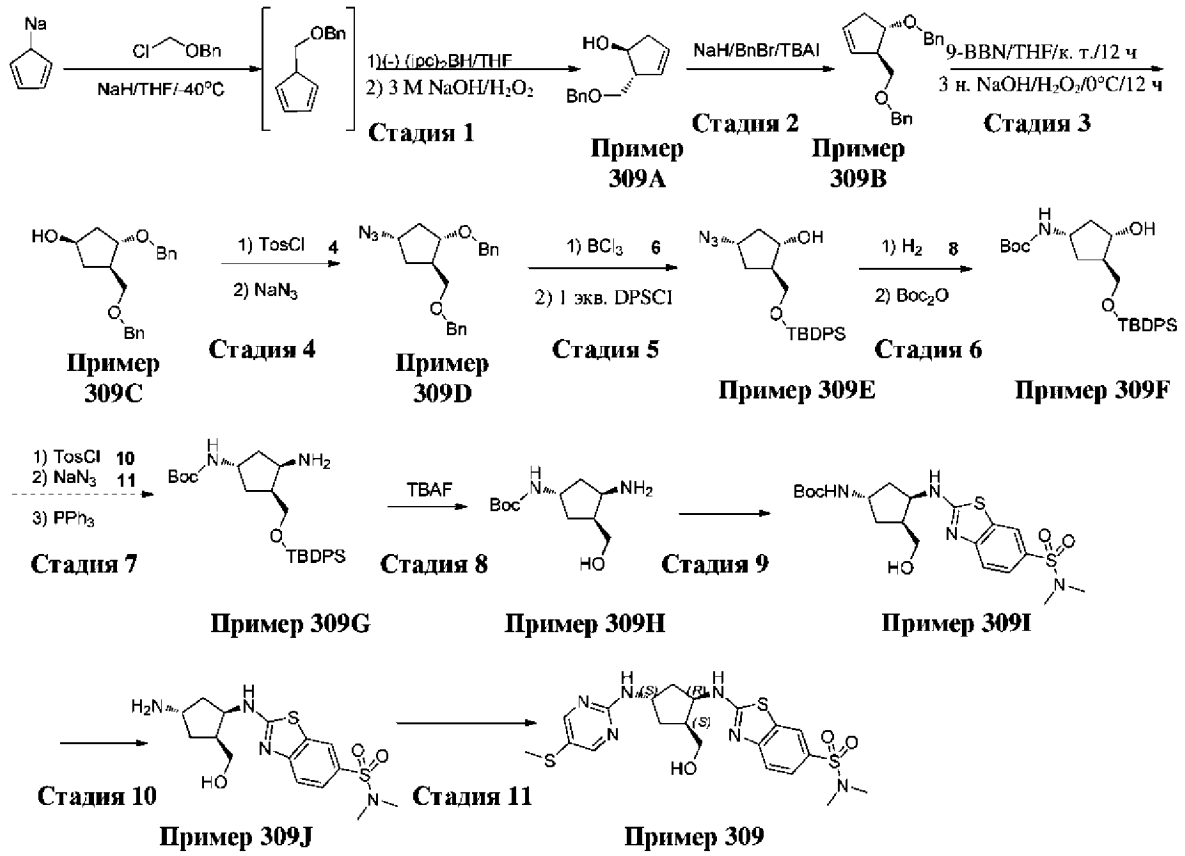
помощью колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием в системе MeOH/DCM = 5%) с получением требуемого соединения из **примера 308H** (70 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 648.

Стадия 9. Пример 308

В раствор соединения из **примера 308H** (70 мг, 0,108 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4 M 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.

^{1}H 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 309A

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 Na_2SO_4 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% H_2O_2 (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 Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное оранжевое масло очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: 9:1 – 8:2 гептан:EtOAc) с получением соединения из **примера 309A** (4,8 г, 23,53 ммоль, 23%) в виде бледно-желтого масла. *Rf* = 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 309B

В раствор соединения из **примера 309A** (4,8 г, 23,53 ммоль, 1 экв.) в безводном THF (100 мл) добавляли NaH (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 Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (элюент: 98:2 – 95:5 гептан:EtOAc) получали соединение из **примера 309B** (6,3 г, 21,4 ммоль, 80%) в виде бесцветного сиропа. *Rf* = 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 (AB*X*, *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 H_2O_2 (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 (Na_2SO_4) 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 H_2O (200 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. раствором NH4Cl (3 × 200 мл), солевым 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. Rf = 0,26 (20% этилацетата в гексане). LCMS $[M+H]^+$ = 467. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ7,79 (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 NaN_3 (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 $NaHCO_3$ (2 × 100 мл) и солевым раствором (100 мл) и высушивали над $MgSO_4$. 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. Rf = 0,54 (20% этилацетата в гексане). LCMS $[M+H]^+$ = 338. ^{1}H 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, 1 H), 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 CH_2Cl_2 (20 мл) и охлаждали до −78°C. Добавляли 1 M BCl_3 (40 мл) в CH_2Cl_2 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. ^{1}H 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 CH_2Cl_2 (200 мл), один раз промывали насыщ. раствором NH_4Cl (70 мл) и солевым раствором (50 мл) и высушивали над $MgSO_4$. 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. ^{1}H 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°C добавляли Boc_2O (700 мг, 3,2 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивали при 0°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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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°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°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. Rf = 0,54 (20% этилацетата в гексане). LCMS $[M+H]^+$ = 496. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 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 $[M+H]^+$ = 472.

Стадия 10. Пример 309J

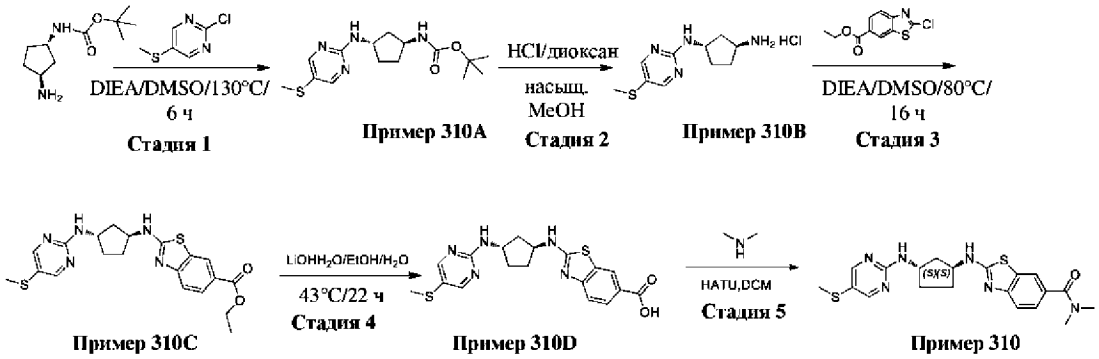
Добавляли 4 M раствор HCl/диоксан (5 л) к соединению из **примера 309I** (38 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением соединения из **примера 309J** (30 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 372.

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.

^{1}H 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 N_2. Затем в смесь добавляли воду (90 мл) и этилацетат (160 мл). Объединенные органические слои промывали солевым 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 N_2. 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 N_2. 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. ^{1}H 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).

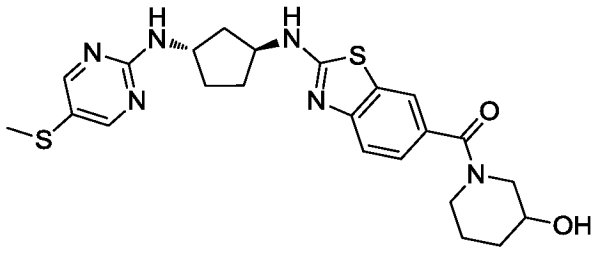
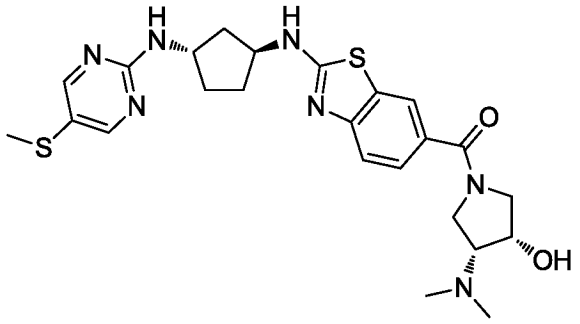
Стадия E. Пример 310

Перемешивали смесь соединения из **примера 310D** (30 мг, 0,075 ммоль), диметиламина (6,75 мг, 0,15 ммоль), HATU (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. ^{1}H 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.

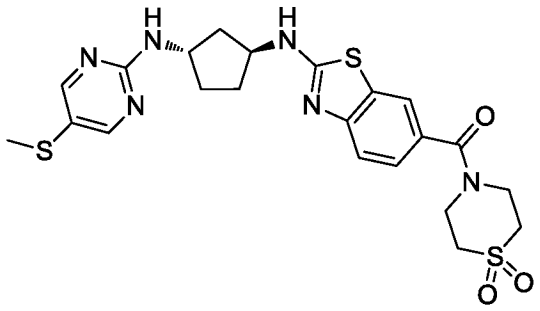
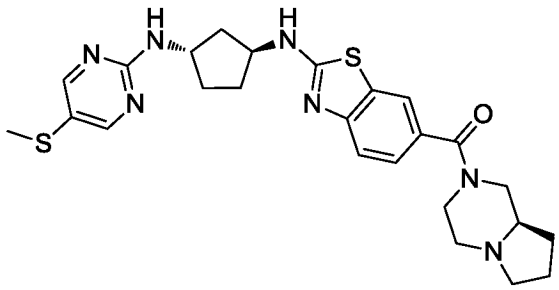
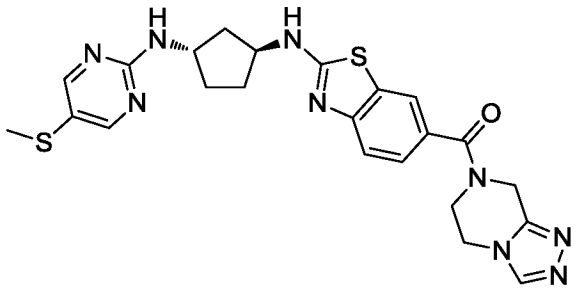
Таблица 31

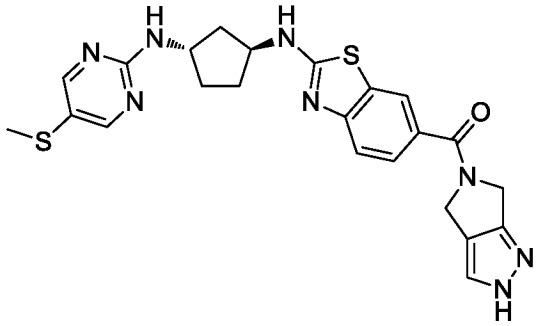
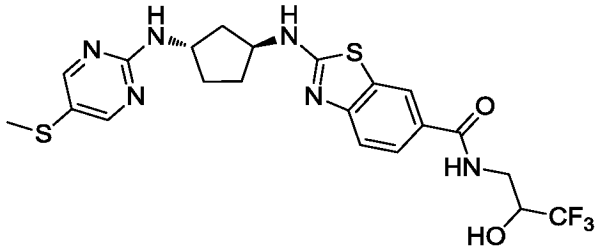
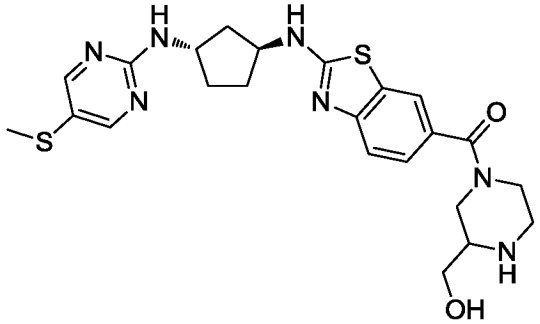
Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	311	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,29 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,96-4,79 (m, 1H), 4,34 (td, J = 6,9, 13,7 Гц, 2H), 3,53-3,44 (m, 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	^{1}H 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-	514

		2,17 (m, 4H), 2,15-2,06 (m, 4H), 1,95 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 2H).	
	313	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_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-d_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-d_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,	525

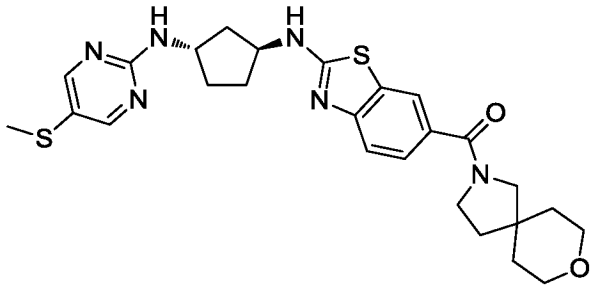
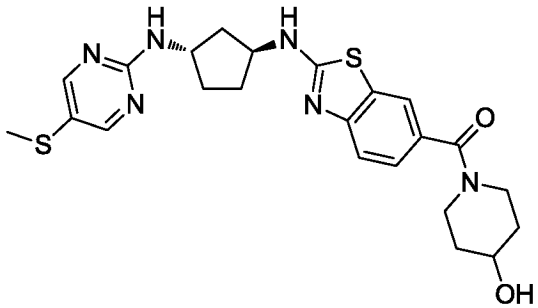
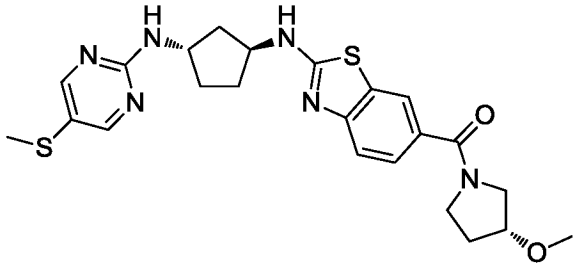
		2H), 1,87 (quin, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,68 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,62-1,47 (m, 6H).	
	316	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,84 (dd, *J* = 2,4, 8,9 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 2,52 (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-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,7, 5,5 Гц, 2H), 6,90 (d, *J* = 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, CDCl3) δ 8,38 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,84 (dd, *J* = 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, CDCl3) δ 8,38 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 3,84 (dd, *J* = 4,7, 13,8 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 4H), 3,66-	511

		3,50 (m, 5H), 3,07-2,95 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H).	
	320	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_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-d_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-d_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-d_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, J = 6,6 Гц, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H).	511
	324	^{1}H 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, 2 H), 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	^{1}H 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	^{1}H 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, 2 H), 1,63-1,51 (m, 2H).	493
	327	^{1}H 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 = 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).	513
	328	^{1}H 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	^{1}H 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	^{1}H 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 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,68 (br s, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H).	510
	331	^{1}H 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

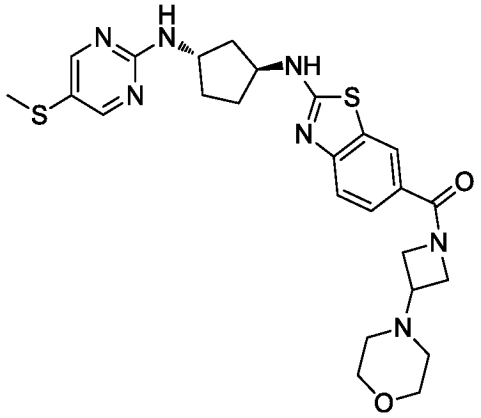
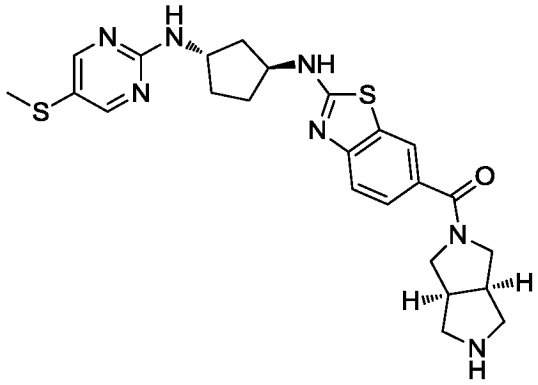
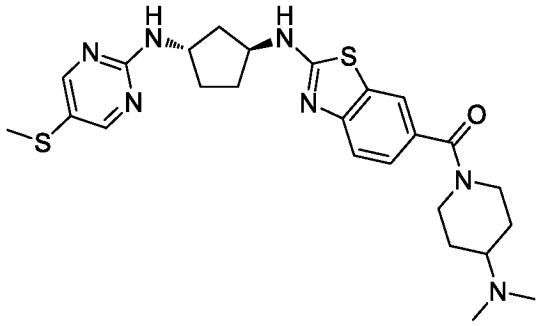
	332	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 2H), 8,32 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 3,66-3,49 (m, 5H), 3,48-3,35 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,80 (d, J = 25,2 Гц, 2H), 1,62-1,52 (m, 4H), 1,43 (br s, 2H).	525
	333	^{1}H 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-d_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

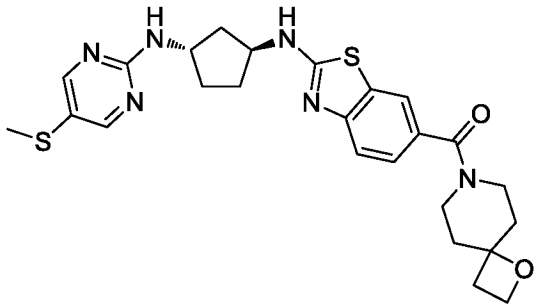
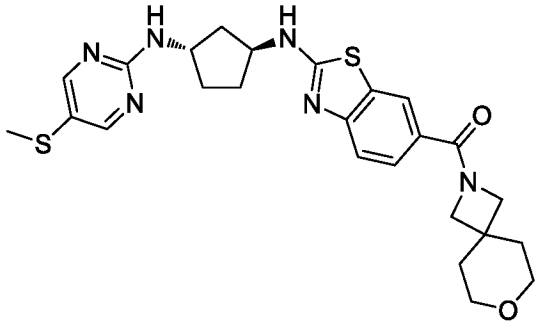
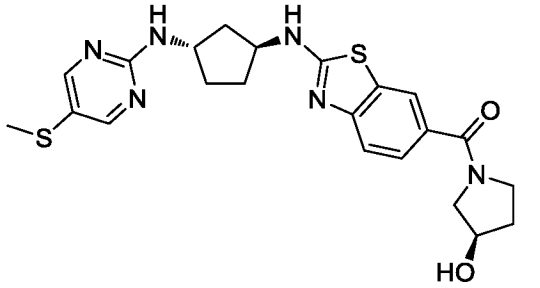
	335	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,98 (d, J = .6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).	457
	336	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_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-d_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 (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).	548

	338	^{1}H 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	^{1}H 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	^{1}H 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-d_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-d_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-d_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

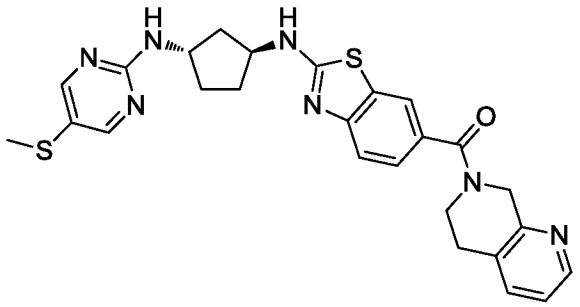
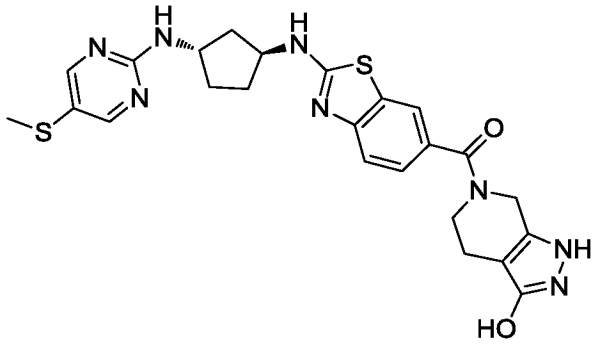
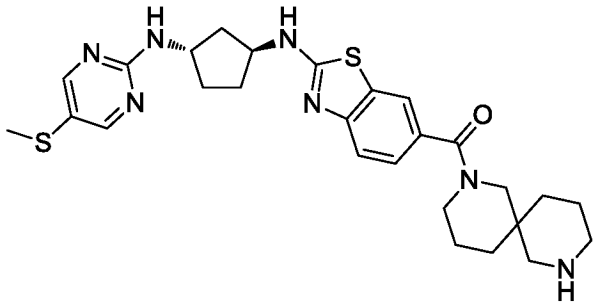
	344	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 1,96 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).	473
	345	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_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-d_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-d_6) δ 8,36 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,0Гц, 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-d_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-d_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-d_6) δ 8,45-8,18 (m, 3H), 7,75 (d, *J* = 1,61 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,25 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,33 Гц, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,19, 1,75 Гц, 1H), 4,48-4,30 (m, 4H), 4,35 (dt, *J* = 13,57, 6,65 Гц, 2H), 2,92 (d, *J* = 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-d_6) δ 8,45-8,26 (m, 3H), 8,02 (d, *J* = 1,61 Гц, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,33 Гц, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,52 (d, *J* = 16,39 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 5,10 Гц, 1H), 2,12 (d, *J* = 6,98 Гц, 1H), 1,96 (t, *J* = 6,72 Гц, 2H), 1,71 (t, *J* = 5,10 Гц, 4H), 1,62-1,52 (m, 2H).	511
	352	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45-8,22 (m, 3 H), 7,87 (br s, 1H),7,53 (d, *J* = 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, *J* = 6,72 Гц, 3H), 1,79 (br s, 1H),1,62-1,47 (m, 2H).	471

	353	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_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, 1 H), 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-d6) 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-d_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-d_6) δ 8,42-8,31 (m, 3H), 7,87 (d, J = 1,34 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,52 Гц, 1H),7,43 (d, J = 8,33 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,33, 1,88 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (s, 2 H), 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, J = 6,72 Гц, 2H), 1,64-1,48 (m, 2H).	507
	357	^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,38 (s, 2H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,33 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 1,61, 8,33 Гц, 1H), 5,35 (d, J = 6,72 Гц, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,32 (t, J = 6,18 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 11,28 Гц, 1H), 3,74 (t, J = 10,61 Гц, 2H), 3,28 (br. s., 2H), 2,73 (d, J = 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-d_6) δ 8,85 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,91 (d, J = 16,39 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 6,18 Гц, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 4,34 (d, J = 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, J = 6,45 Гц, 5H), 1,86 (br s, 1H), 1,50 - 1,63 (m, 2H).	510

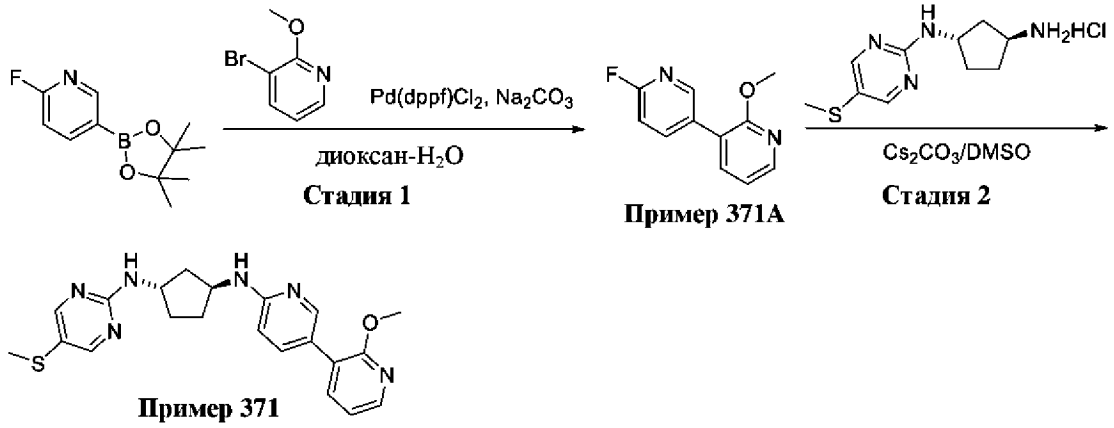
	359	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,49 (d, *J* = 4,03 Гц, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,61 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,33 Гц, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 5,35 (d, *J* = 6,72 Гц, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,49 (d, *J* = 6,98 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,94 (br s, 2H), 3,17 (t, *J* = 5,78 Гц, 2H), 2,37-2,47 (m, 5H), 2,18-2,26 (m, 2H), 1,67 (s, 1H).	518
	360	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31-8,38 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 1,53 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,32 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,24 Гц, 1H), 7,29 (dd, *J* = 1,53, 8,24 Гц, 1H), 4,52 (br s, 2H), 4,30-4,42 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 5,49 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (d, *J* = 7,32 Гц, 1H), 2,11 (d, *J* = 7,02 Гц, 1H), 1,96 (t, *J* = 6,71 Гц, 2H), 1,57 (dd, *J* = 3,97, 7,02 Гц, 2H).	523
	361	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_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, *J* = 8,19 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,66 Гц, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,72 Гц, 2H), 3,69 (dd, *J* = 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, CDCl3) δ 8,36 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,33 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,19 Гц, 1H), 5,73 (br. s., 1H), 5,31 (d, *J* = 6,85 Гц, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,85 (d, *J* = 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-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 1,88 Гц, 1H), 8,36 (s, 2 H), 8,22 (br s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,06 Гц, 1H), 7,56 (br s, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,13 Гц, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,80 (s, 3 H) 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-d_6, 400МГц) δ 8,35 (s, 2H), 8,33 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 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, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	487

	365	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400МГц) δ 8,35 (s, 2H), 8,33 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 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 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,61-1,54 (m, 2H).	487
	366	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 + D_2O) 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	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400МГц) 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	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400МГц) 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),	437

		1,61-1,54 (m, 2H).	
	369	^{1}H 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 (400МГц, CD_3OD) 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 371A

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), $Pd(dppf)Cl_2$ (320 мг, 0,45 ммоль) и Na_2CO_3 (950 мг, 9,0 ммоль) в смеси диоксан:H_2O=

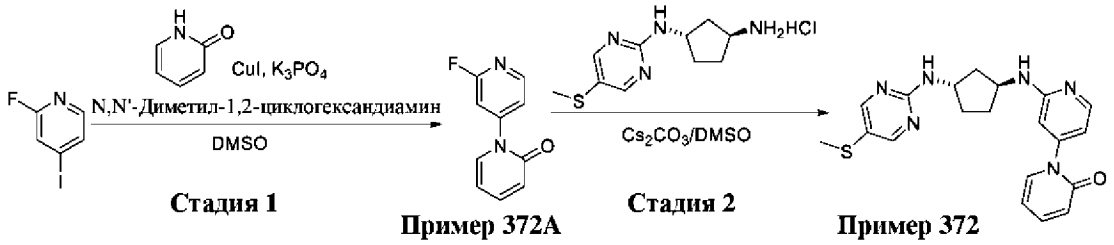
4:1 (50 мл) при 110°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали; осадок очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе петролейный эфир: EtOAc = 5:1, с получением соединения из **примера 371A** (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 371A** (86 мг, 0,42 ммоль) и Cs_2CO_3 (376 мг, 1,15 ммоль) в DMSO (5 мл) при 130°C в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 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 $[M+H]^+$ = 409.

^{1}H 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

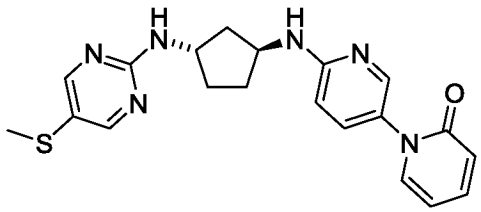
Перемешивали смесь 2-фтор-4-йодпиридина (200 мг, 0,9 ммоль), пиридин-2(1H)-она (102 мг, 1,1 ммоль), CuI (17 мг, 0,09 ммоль), N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина (19 мг, 0,17 ммоль) и K_3PO_4 (381 мг, 1,8 ммоль) в DMSO (5 мл) при 100°C в атмосфере

N_2 в течение 3 ч. Смесь охлаждали и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 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 × 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. ^{1}H 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. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	373	^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400МГц) 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-	395

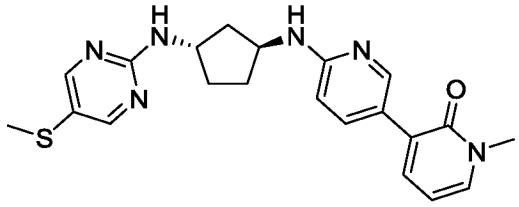
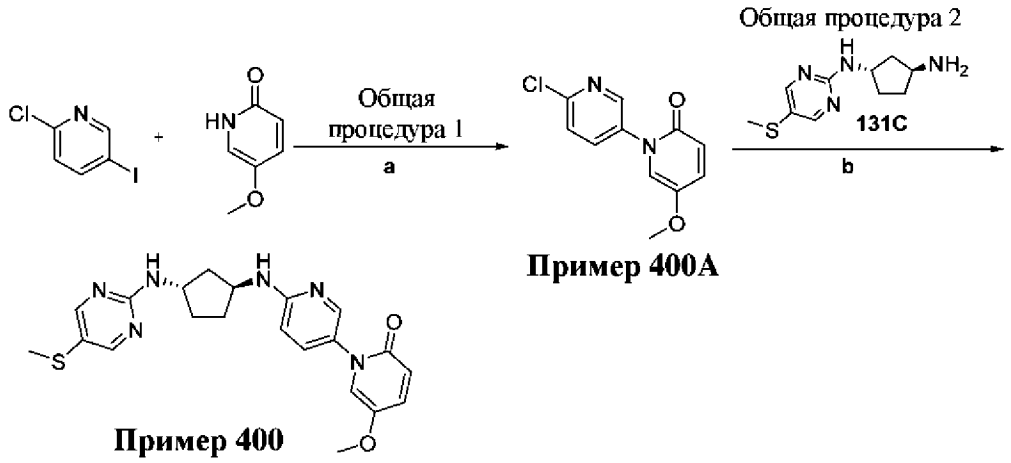
		7,64 (m, 2H), 7,16-7,13 (d, *J*= 9,2 Гц, 1H), 6,68-6,66 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,52-4,49 (t, *J* = 6,8 Гц 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,33(s, 3H), 2,21-2,15 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H).	
	375	^{1}H ЯМР (CD_3OD ,400 МГц) δ 8,49 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,23 (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

Схема 54



a) CuI, K_3PO_4, N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, DMSO, 120°C; b) tBuXphos Pd G_3, tBuOK, диоксан, 110°C

Общий способ 1

6'-Хлор-5-метокси-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (пример 400A)

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 K_3PO_4 (339 мг, 1,6 ммоль, 0,2 экв.) в DMSO (5 мл) при 120°C в атмосфере N_2 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 Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе PE: EA = 1:1, с получением соединения **400A** (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 **400A** (53 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.), **131C** (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 N_2 в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной TLC и затем препаративной HPLC с получением

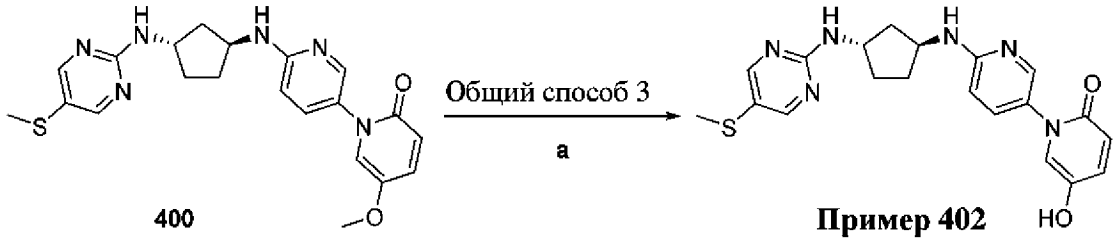
соединения **400** (50 мг, 53%, соль TFA) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 425.

^{1}H 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. №**	**^{1}H 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

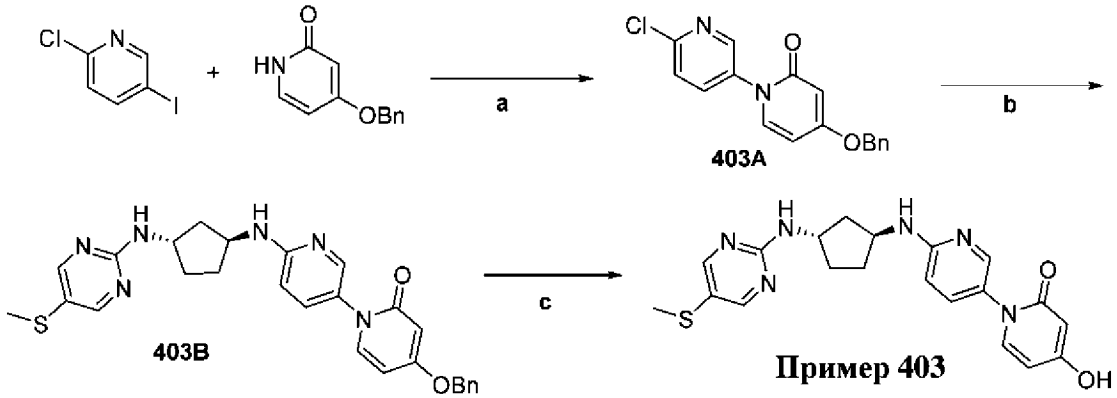


5-Гидрокси-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (пример 402)

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: ^{1}H 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). $[M+H]^+$= 411.

Схема 56

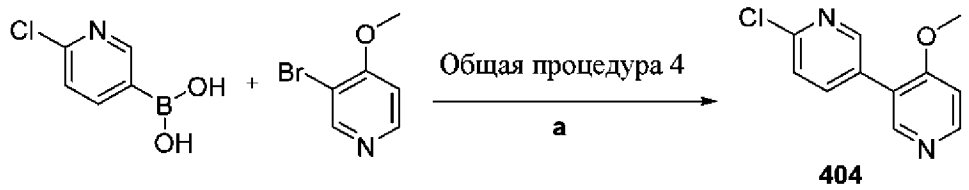


a) **Общая процедура 1 ;** b) **Общая процедура 2;** c) **Общая процедура 3**

4-Гидрокси-5'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[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: ^{1}H 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). $[M+H]^+$ = 411,49.

Схема 57



a) $Pd(dppf)Cl_2$, 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.), $Pd(dppf)Cl_2$ (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 × 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.

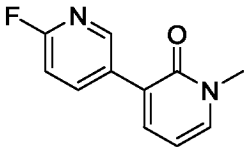
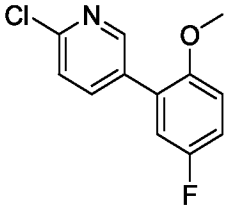
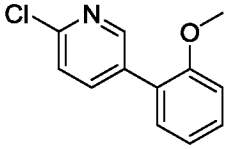
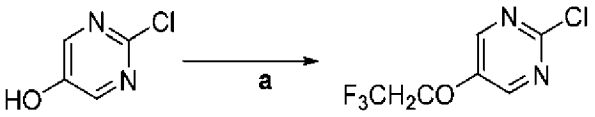
Структура	**Пр. №**
	**405**
	**406**
	**407**

Схема 58



408

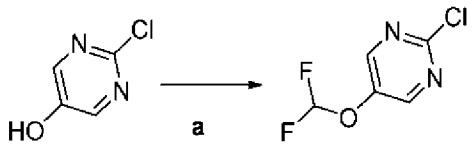
а) 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат, Cs_2CO_3, DMF, к. т.

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 × 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 $[M+H]^+ = 213$.

Схема 59



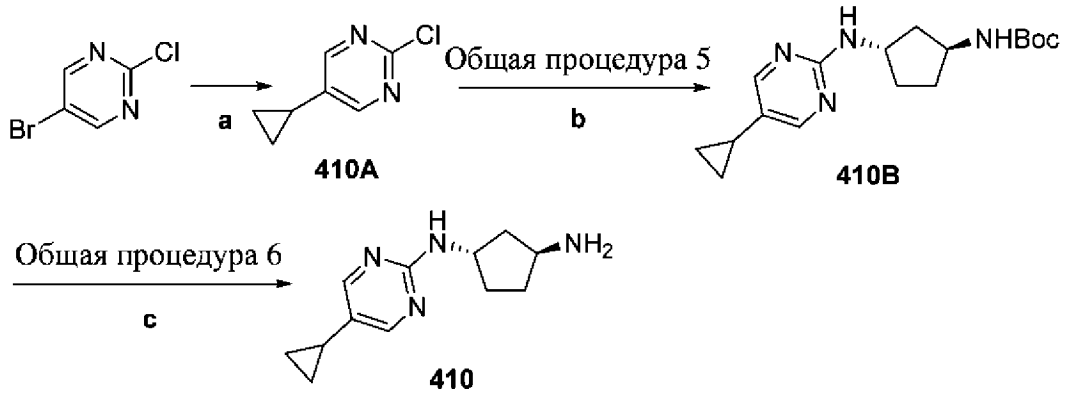
409

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 EA (3 × 1 л). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением соединения **409** (70 г).

Схема 60



a) циклопропилбороновая кислота, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, диоксан, 110°C; b) трет-бутил-((1*S*,3*S*)-3-аминоциклопентил)карбамат, DIPEA, DMSO, 110°C; c) 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 $Pd(dppf)Cl_2$ (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 $[M+H]^+$ = 155.

Общая процедура 5

трет-Бутил-((1*S*,3*S*)-3-((5-циклопропилпиримидин-2-ил)амино)циклопентил)карбамат (410B)

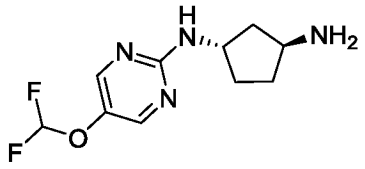
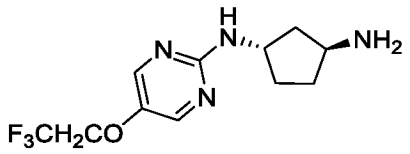
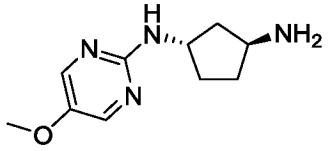
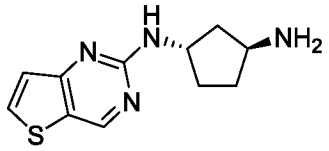
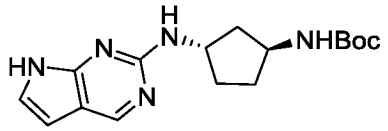
Перемешивали смесь соединения 410A (40 г, 260 ммоль, 1 экв.) трет-бутил-((1*S*,3*S*)-3-аминоциклопентил)карбамат (55 г, 275 ммоль, 1,05 экв.) и DIPEA (105 г, 814 ммоль, 3,13 экв.) в DMSO (400 мл) при 110°C в течение 12 ч. в атмосфере N_2. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, 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*)-N^1-(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 M 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**

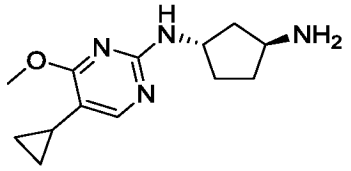
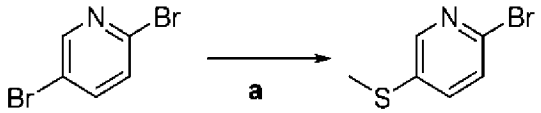
	**415A**

Схема 61



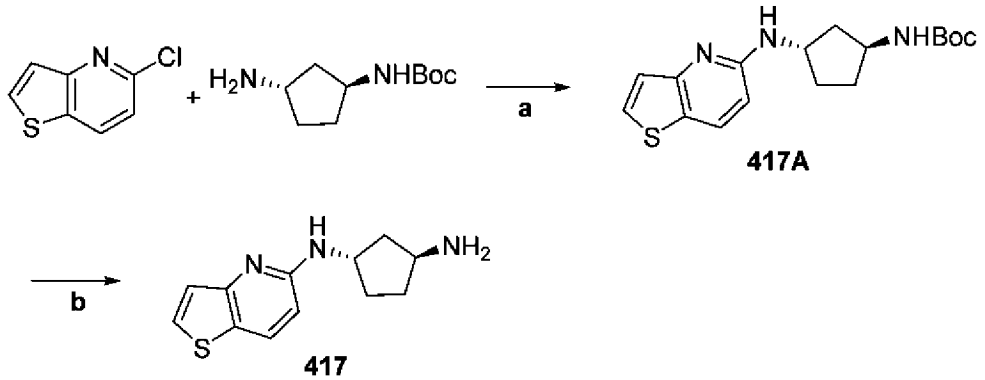
416

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 M, 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_sSO_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 $[M+H]^+$ = 204,1 ^{1}H 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



a) **Общая процедура 2**; b) **Общая процедура 6**

(1*S*,3*S*)-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.

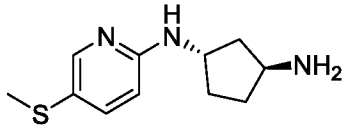
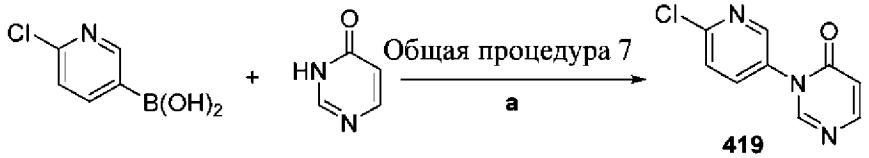
Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**418**		224,3

Схема 63



a) $Cu(OAc)_2$, пиридин, молекулярные сита на 4Å, 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%).

^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 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 $(M+H)^+$

С применением процедур, описанных на **схеме 63**, получали следующие примеры.

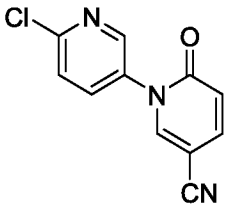
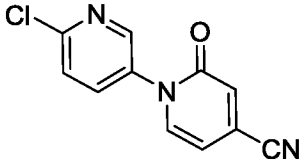
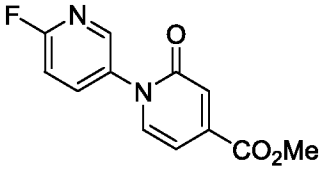
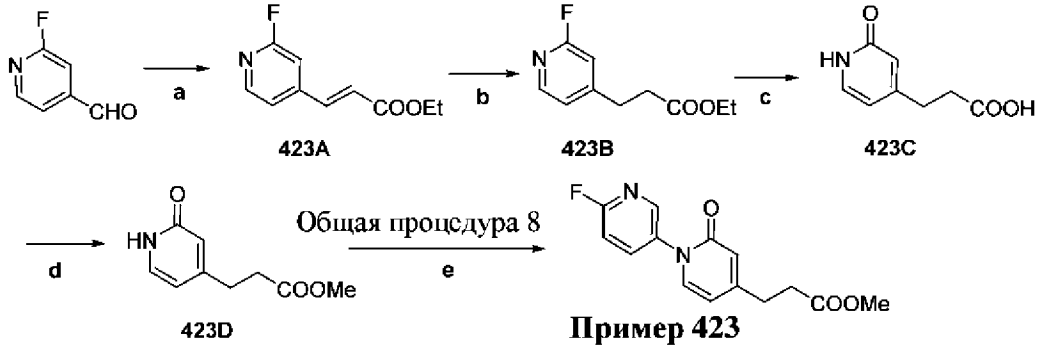
Структура	**Пр. №**
	**420**
	**421**
	**422**

Схема 64



a) этил-2-(этокси(пропокси)фосфорил)ацетат, NaH, THF, от 0°C до к. т.; b) H_2, 10% Pd/C, EtOH; c) HCl, 100°C; d) MeOH, H_2SO_4, нагревание с обратным холодильником; e) 2-фтор-5-йодпиридин, CuI, N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, K_2CO_3, диоксан, 110°C

Этил-(E)-3-(2-фторпиридин-4-ил)акрилат (423A)

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 N_2. 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 NH_4Cl при 0°C. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 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. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 H_2 и смесь перемешивали в атмосфере H_2 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. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 $NaHCO_3$ с регулированием pH до 6. Смесь экстрагировали с помощью 30% *i*-PrOH в $CHCl_3$, объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 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 $[M+H]^+$;

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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)

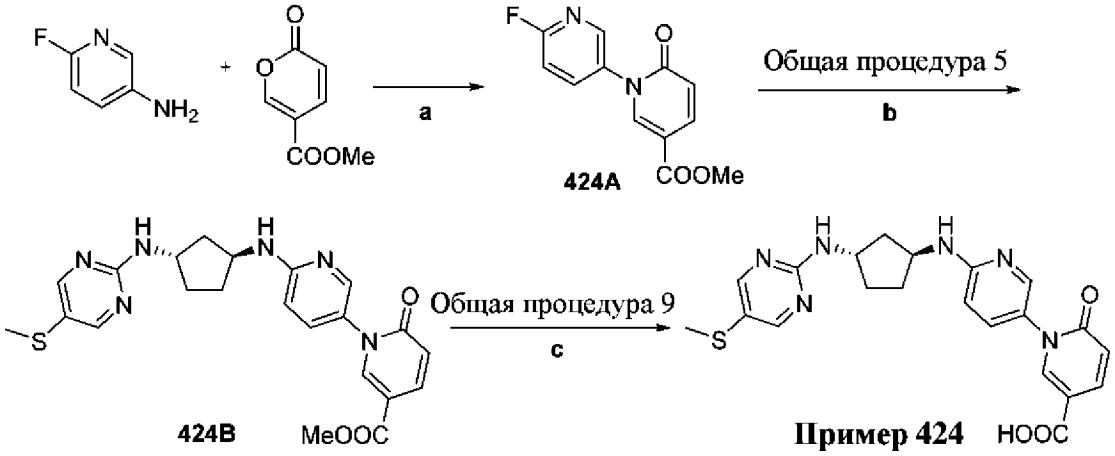
В колбу объемом 100 мл, содержащую раствор неочищенного соединения **423C** (1,6 г) в MeOH (28 мл), добавляли 98% H_2SO_4 (0,15 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщ. Водн. наствор NaCl в вышеуказанную смесь, которую экстрагировали с помощью 30% *i*-PrOH в $CHCl_3$. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 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 K_2CO_3 (151,0 мг, 1,10 ммоль, 2,0 экв.). Добавляли диоксан (3 мл) и полученную смесь продували с помощью N_2 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 Na_2SO_4, 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/H_2O, 50°C

Метил-6'-фтор-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (424A)

Перемешивали смесь 6-фторпиридин-3-амина (1,1 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-оксо-2H-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 **424A** (440 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Метил-6'-(((1S,3S)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (424B)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединения **131C** и **424A**, получали соединение **424B.**

Общая процедура 9

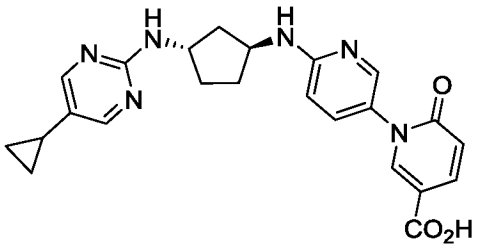
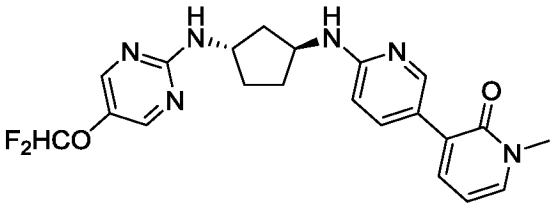
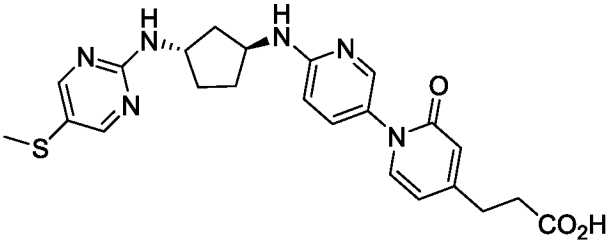
6'-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-5-карбоновая кислота (пример 424)

В раствор соединения **424B** (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH: H_2O = 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: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 8,35(s, 2H), 8,25s, 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).

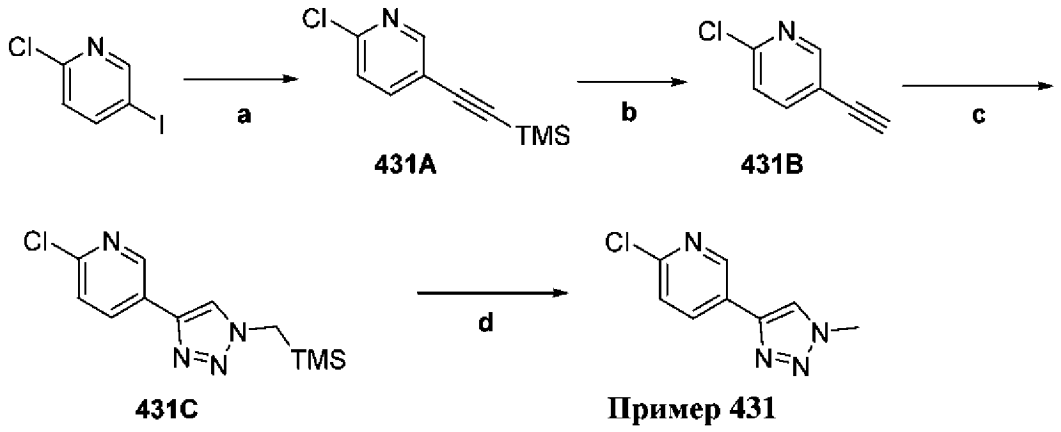
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	425	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,11 (dd, J = 9,6, 2,5 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,50 – 2,28 (m, 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).	447,5
	426	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,25(d, J = 21,6 Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,87 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Гц,1H), 6,63 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 4,8Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,40-2,32 (m, 2H) , 2,18 (t, J = 12,8 Гц, 2H) , 1,86-1,75 (m, 3H) , 0,99-0,97 (m, 2H) , 0,69 (d, J = 4,8 Гц, 2H).	

	**427**	1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 8,37-8,36 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,10-8,06(m, 2H), 8,04-8,03 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,85-7,83 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,00-6,97 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,64-6,62 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,46-4,42 (t, *J* = 13,6 Гц, 1H), 4,31-4,29 (t, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,15-2,11 (t, *J* = 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 (400МГц, CD_3OD) δ: 8,49-8,48 (d, *J* = 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, *J* = 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, *J* = 9,6 Гц 3H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H).	429
	**429**	^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,87 (q, *J* = 7,1 Гц, 3H), 2,72 (d, *J* = 7,5 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,43 – 2,25 (m, 3H), 2,08 (dt, *J* = 14,2, 7,7 Гц, 1H), 1,97 – 1,71 (m, 2H).	467

	430	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) : δ 8,378 (s, 2H), 8,12(s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73-7,72 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, *J* = 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, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,76-1,75 (d, *J* = 3,6 Гц, 2H).	439

Схема 66



a) этинилтриметилсилан, CuI, $Pd(PPh_3)Cl_2$, Et_3N, 120°C; b) K_2CO_3, MeOH, к. т.; c) (азидометил)триметилсилан, CuI, Et_3N, THF, к. т.; d) 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 триэтиламине (35 мл) добавляли этинилтриметилсилан (3,2 мл, 22,97 ммоль, 1,1 экв.), CuI (397,7 мг, 2,09 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (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 Et_2O (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение **431A** (6,2 г, черное твердое вещество) 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 K_2CO_3 (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 (400МГц, 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).

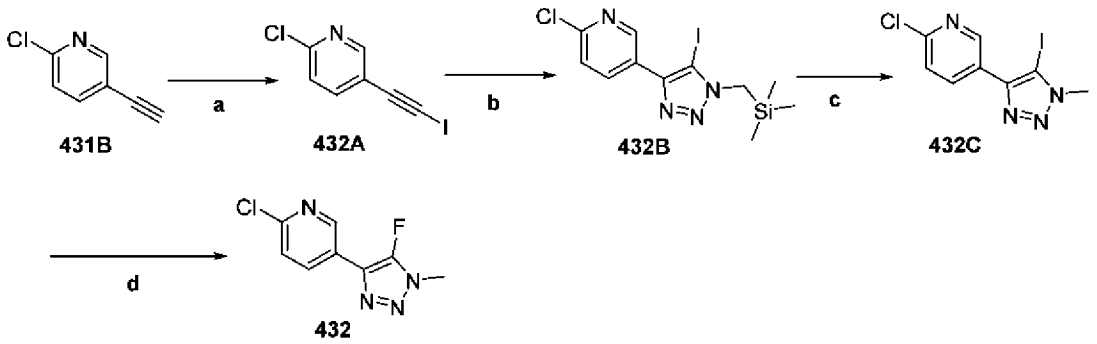
2-Хлор-5-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (431C)

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.), NEt_3 (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, I_2, THF, -78°C; b) (азидометил)триметилсилан, Et_3N, CuI, THF, к. т.; c) TBAF, THF/H_2O, к. т.; d) KF, CH_3CN/H_2O, MW. 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 $Na_2S_2O_3$ (25 мл × 2) и солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 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 (400МГц, 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 Et_3N (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 **432B** в виде желтого твердого

вещества (1,6 г, выход 72,7%), которое непосредственно применяли на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400МГц, 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 $(M+H)^+$

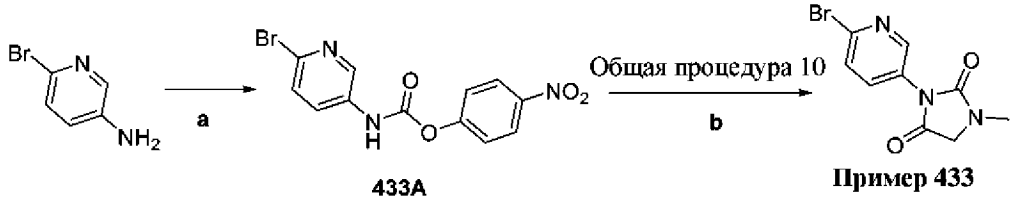
2-Хлор-5-(5-йод-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин (432C)

В раствор соединения **432B** (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 Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc: DCM = 2:1:1) с получением соединения **432B** в виде желтого твердого вещества (810 мг, выход 62,3%). MS (ESI+) масса/заряд 320,9 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400МГц, 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 **406B** (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 $(M+H)^+$; ^{1}H 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; b) гидрохлорид метил-2-(метиламино)ацетата, DIPEA, CH_3CN

4-Нитрофенил-(6-бромпиридин-3-ил)карбамат (433A)

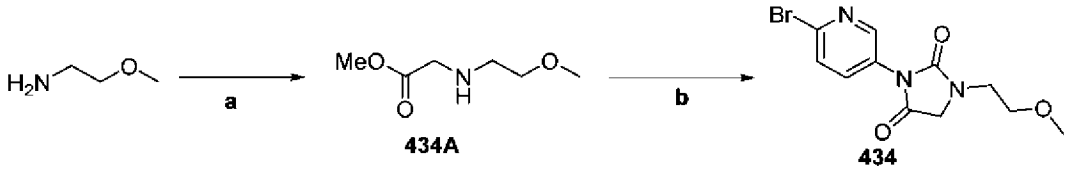
В раствор 6-бромпиридин-3-амина (600 мг, 3,47 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли по каплям 4-нитрофенилхлорформиат (768,9 мг, 3,81 ммоль, в 4 мл ацетонитрила, 1,1 экв.) и температуру системы поддерживали ниже 40°C. После добавления смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре 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 (400МГц, 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.; b) **433A, общая процедура 10**

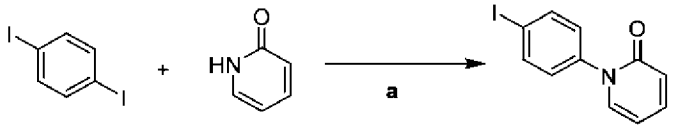
Метил-(2-метоксиэтил)глицинат (434A)

В раствор 2-метоксиэтан-1-амина (2,9 мл, 33,36 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) добавляли по каплям Et_3N (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 Na_2SO_4, 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. ^{1}H 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: ^{1}H 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



Пример 435

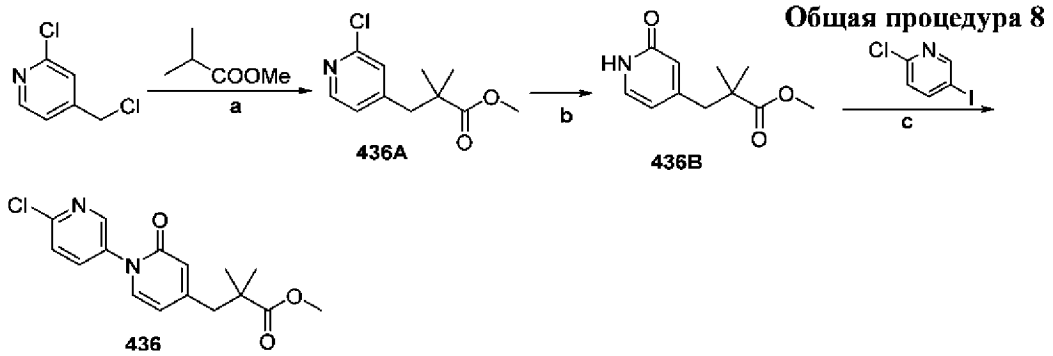
a) CuI, K_2CO_3, DMSO, 130°C

1-(4-Йодфенил)пиридин-2(1H)-он (435)

Перемешивали раствор 1,4-дийодбензола (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 K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (10 мл) при 130°C в атмосфере N_2 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 PE:

EA = 10: 1 до EA) с получением 200 мг соединения из **примера 435** в виде белого твердого вещества. ESI $(M+H)^+$ = 298,09.

Схема 71



a) LDA, THF, -78°C; **b)** CH_3COONa, уксусная кислота, MW, 160°C; **c)** N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-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. ^{1}H 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

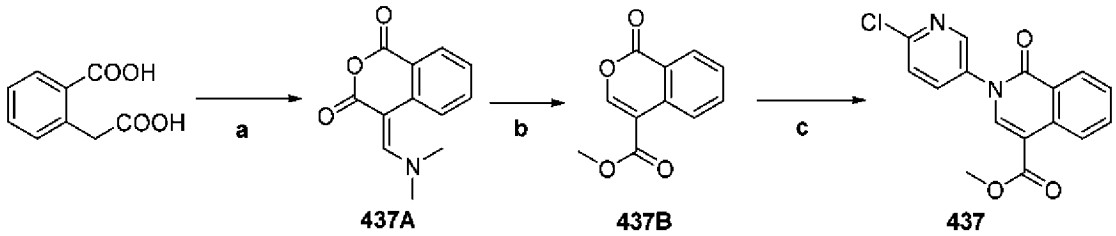
фазу дважды экстрагировали 15% раствором изопропанола в DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$, и высушивали над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20: 1) с получением соединения 436**B** (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.), N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-диамина (44,8 мг, 0,316 ммоль, 0,2 экв.), CuI (60 мг, 0,316 ммоль, 0,2 экв.) и K_3CO_3 (436 мг, 3,16 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (8 мл) при 110°C в течение ночи в атмосфере N_2. 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



a) $POCl_3$, DMF, 0°C; b) HCl, MeOH, к. т.; c) 6-хлорпиридин-3-амин, HOAc, 120°C

(E)-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).

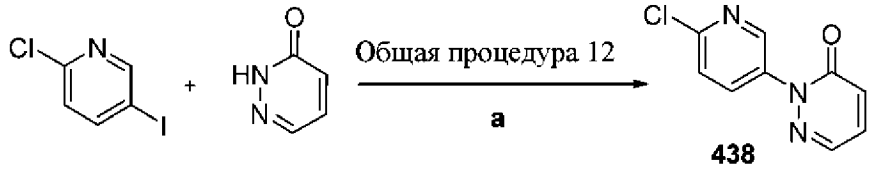
Метил-1-оксо-1H-изохромен-4-карбоксилат (437B)

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 Na_2SO_4, 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-амина (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, K_2CO_3, N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-диамин, DMSO, 120°C

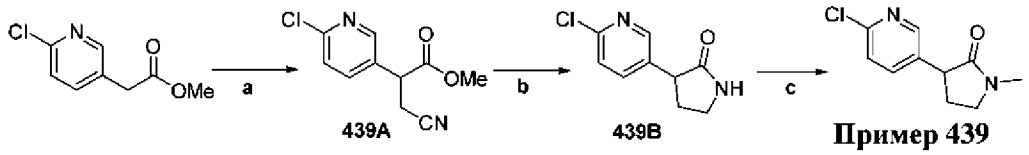
Общая процедура 12

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 K_2CO_3 (6,9 г, 50 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (25 мл) при 120°C в атмосфере N_2 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 Na_2SO_4, 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



a) LiHMDS, $BrCH_2CN$, -78°C; b) $NaBH_4$, $CoCl_2$, THF/H_2O, от 0°C до к. т.; c) NaH, MeI, THF, от 0°C до к. т.

Метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-цианопропаноат (439A)

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., затем гасили водой. Реакционную смесь трижды экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические фазы 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 = 2:1) с получением соединения **439A** (1,46 г) в виде желтого масла. ESI $(M+H)^+$ = 225,3.

3-(6-Хлорпиридин-3-ил)пирролидин-2-он (439B)

В холодный (0°C) раствор соединения **439A** (700 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) и $CoCl_2$ (370 мг, 1,56 ммоль, 0,5 экв.) в смеси THF/вода (6 мл/3 мл) добавляли $NaBH_4$ (590 мг, 15,6 ммоль, 5,0 экв.) в атмосфере N_2 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 NH_4Cl и фильтровали через целит. Фильтрат трижды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои 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 = 1:1) с получением соединения **439B** (360 мг) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

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)

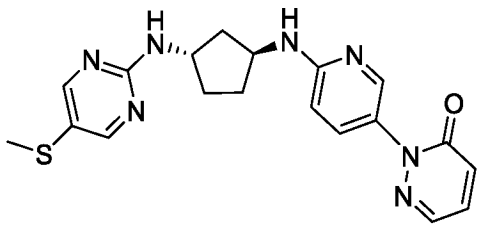
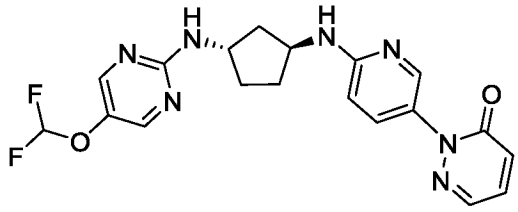
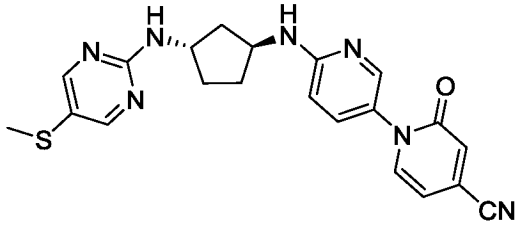
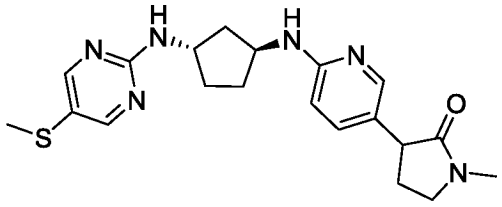
В холодный (0°C) раствор соединения **439B** (210 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли 60% NaH (64 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут, затем добавляли по каплям йодметан (0,053 мл, 0,8 ммоль, 0,8 экв.) в THF (0,5 мл). Полученный раствор продолжали перемешивать дополнительно в течение 2 ч. при 0°C и гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl. Систему разделяли и отделяли и затем водную фазу трижды экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, 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.

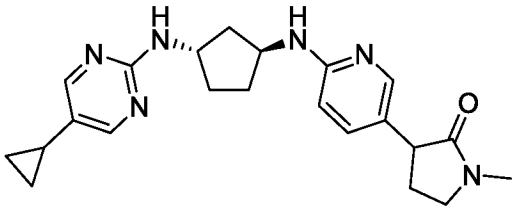
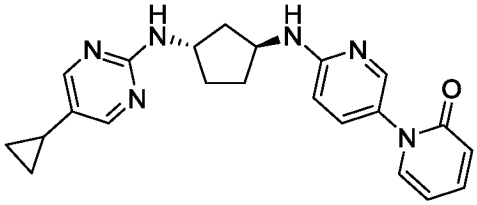
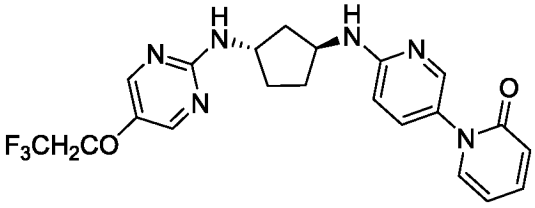
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	440	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) *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_3OD) δ8,37 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 8,16 (s, 2H), 8,13 (s, 1H) 7,82 (dd, *J* = 9,2Гц, 2,4Гц, 1H), 6,69(t, *J* = 73,6Гц, 1H), 6,60 (d, *J* =8,4Гц,1H), 4,39-4,31 (m, 2H),4,15 (s, 3H), 2,29-2,22 (m,	403,1

		2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H).	
	442	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ: 8,37 (s, 2H), 8,25 (dd, *J* = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,44 - 4,51 (m, 1H), 4,19 - 4,32 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 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_3OD) *δ*: 8,36-8,28 (m, 4H), 8,08 (s, 1H), 7,61 (d, *J*= 8,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*= 5,6 Гц, 1H), 6,59 (d, *J*= 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, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (d, *J* = 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 (400МГц, CD_3OD) :δ 8,33 - 8,47 (m, 3H), 8,15 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,51 (m, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 2,27 - 2,47 (m,	396

		5H), 2,06 - 2,22 (m, 2H), 1,68 - 1,85 (m, 2H)	
	446	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,44 (t, *J* = 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_3OD) δ 8,23 (s, 2H), 7,83 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,26 (dd, *J* = 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	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 12,87 (s, 1H), 8,87-8,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07(s, 2H), 8,06 (d, *J* = 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, *J* = 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

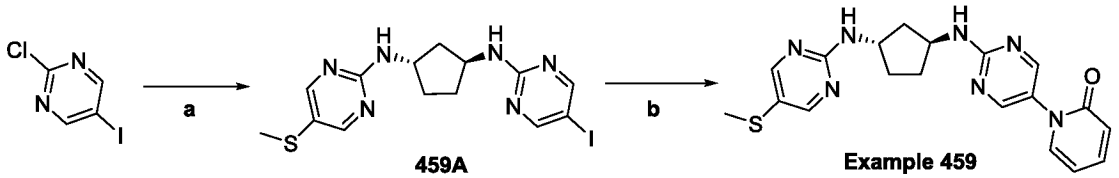
	**449**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42 – 8,31 (m, 3H), 8,21 (dd, *J* = 9,7, 2,4 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J* = 3,9, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Гц, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 4,47 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 2,50 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 2,04 (m, 1H), 1,86 – 1,64 (m, 1H).	395,5
	**450**	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16-8,14 (t, *J* = 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_3OD) *δ* 8,32 (s, 2H), 7,96 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,60(d, *J* = 9,2Гц, 1H), 6,57 (dd, *J* = 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_3OD) δ 8,39 (s, 2H), 7,82 (dd, *J* = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,06 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 4,47 (p, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 10,0 Гц, 3H), 2,60 – 2,47 (m,	399,3

		1H), 2,45 – 2,25 (m, 5H), 2,18 – 2,02 (m, 3H), 1,80 – 1,65 (m, 2H).	
	**453**	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 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**	^{1}H 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**	^{1}H ЯМР (400МГц, 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 Гц1H), 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,	447,1

		2H), 1,62-1,56 (m, 2H).	
	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, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H).	449,4
	457	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (s, 2H), 8,09 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J* = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J* = 10,0, 1,2 Гц, 1H), 6,51 (td, *J* = 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, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,64 – 6,58 (m, 2H), 6,47 (ddd, *J* = 11,0, 8,0, 5,0 Гц, 2H), 4,30 (dp, *J* = 25,7, 6,4 Гц, 2H), 2,32 (d, *J* = 15,9 Гц, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 2H), 1,99 (q, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H)	394,4

	458A	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) *δ* 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, *J*= 8,8 Гц, 1H), 7,35 (d, *J*= 9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*= 9,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,50 (d, *J*= 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_3OD) δ 8,15 (d, *J* = 9,1 Гц, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,69(t, *J* = 73,6 Гц, 1H), 6,55(d, *J* = 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



a) **131C**, **General procedure 5**; b) pyridin-2(1*H*)-one, **General procedure 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: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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.

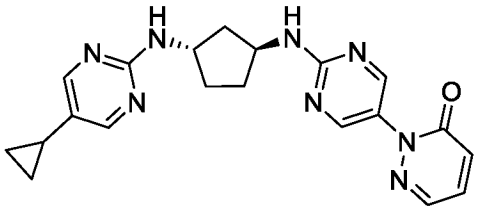
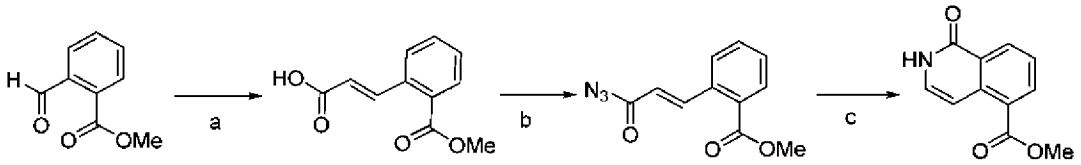
Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**460**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (s, 2H), 8,07 (s, 2H), 8,04 (dd, *J* = 3,9, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,5, 1,5 Гц, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 2,26 (td, *J* = 10,3, 4,6 Гц, 2H), 2,01 (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).	391,3

Схема 76



a) малоновая кислота, морфолин, пиридин, 100°C; b) DPPA, Et3N, толуол, к. т.; c) дифенилметан, 80-240°C.

(E)-3-(2-(Метоксикарбонил)фенил)акриловая кислота (461A)

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 **461A** (2,0 г, выход 63,7%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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).

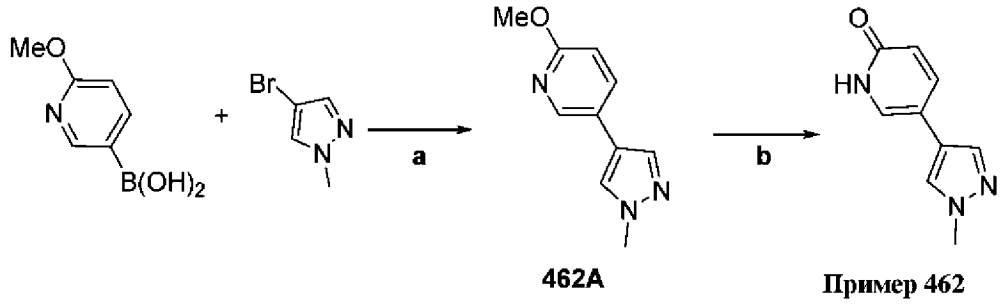
(E)-Метил-2-(3-азидо-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензоат (461B)

В раствор соединения **461A** (1,2 г, 5,82 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (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 **461B** в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 74,6%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 **461B** (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 $(M+H)^+$; ^{1}H 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) $Pd(dppf)Cl_2$, Cs_2CO_3, диоксан/H2O, 110°C; b)HBr, EtOH, 80°C.

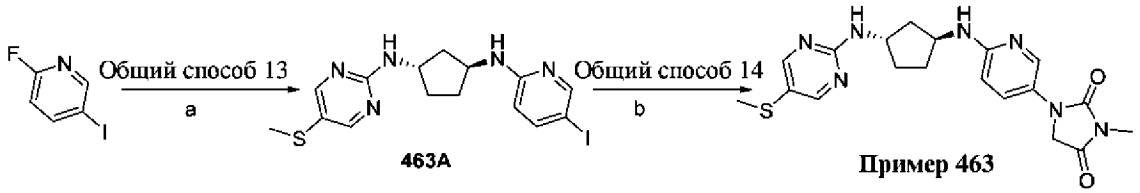
2-Метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин (462A)

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.), $Pd(dppf)Cl_2$ (392,3 мг, 0,54 ммоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (3,5 г, 10,8 ммоль, 2,0 экв.) в смеси диоксан/вода (40 мл/10 мл) при 110°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, 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 H_2O, 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 NH_3. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM: MeOH: NH_4OH) = 10:1:0,1) с получением соединения из **примера 462** (120 мг) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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



a) **131C**, K_2CO_3, DMSO, 140°C; b) 3-метилимидазолидин-2,4-дион, CuI, N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-диамин, K_3PO_4, i-PrOH, MW. 110°C

Общий способ 13

(*1S,3S*)-N^1-(5-Йодпиридин-2-ил)-N^3-(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 K_2CO_3 (277,2 мг, 2,006 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (5 мл) при 140°C в атмосфере N_2 в течение 16,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, 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.

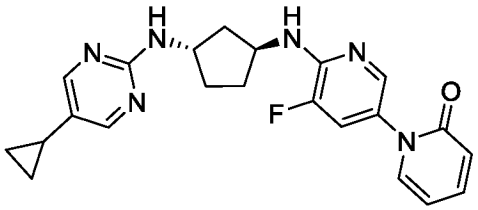
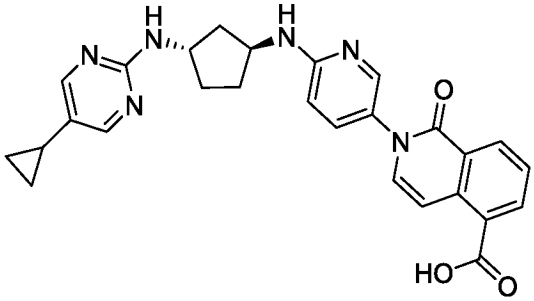
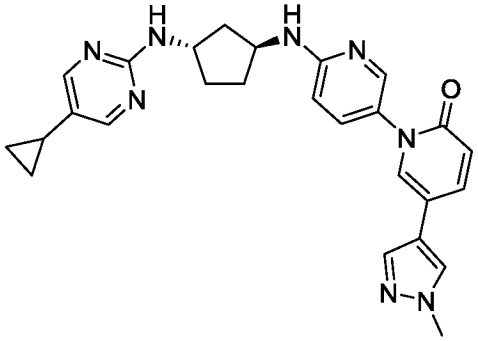
Общий способ 14

3-Метил-1-(6-(((*1S,3S*)-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.), N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-диамина (10,9 мг, 0,077 ммоль, 0,5 экв.), CuI (14,6 мг, 0,077 ммоль, 0,5 экв.) и K_3PO_4 (97,6 мг, 0,460 ммоль, 3,0 экв.) в i-PrOH (3 мл) с помощью N_2. 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: ^{1}H 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.

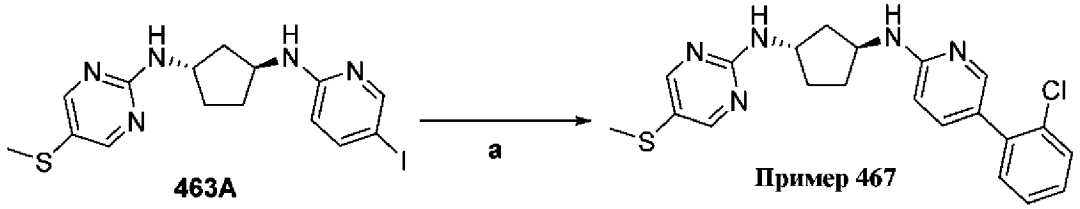
С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**

	**464**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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 (400МГц, DMSO-d_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_3OD) 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), 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),	469,3

		0,76 – 0,62 (m, 2H).	

Схема 79

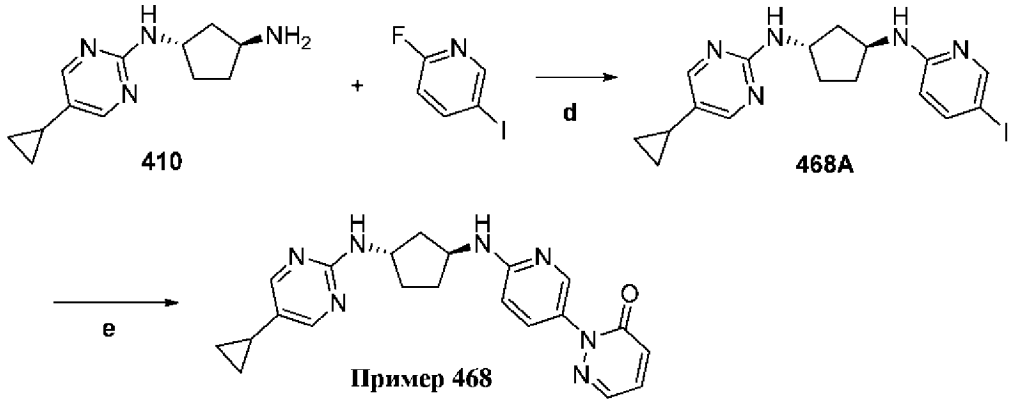


a) (2-хлорфенил)бороновая кислота, **общая процедура 4**

(*1S,3S*)-N^1-(5-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил)-N^3-(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: ^{1}H 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 $(M+H)^+$ = 412,3.

Схема 80



d) **общий способ 6**;
e) пиридазин-3(2*H*)-он, CuI, (1*S*,2*S*)-*N*^{1},*N*^{2}-диметилциклогексан-1,2-диамин, K_2CO_3, DMSO, 135°C

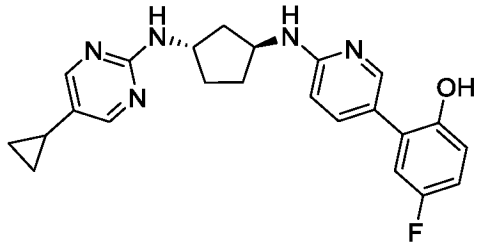
(1*S*,3*S*)-N^1-(5-Циклопропилпиримидин-2-ил)-N^3-(5-йодпиридин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин (468A)

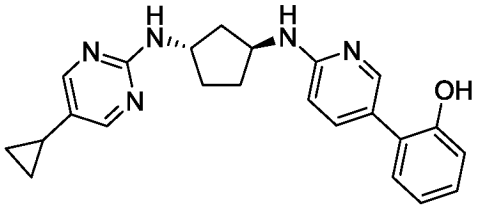
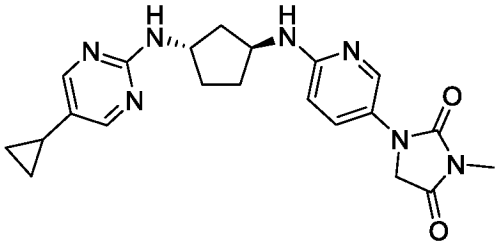
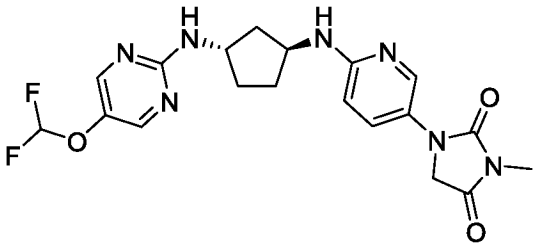
С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **425C** (44,5 г, 208,7 ммоль, 1,0 экв.), получали соединение **425D** (24,7 г) в виде бледного твердого вещества. LCMS $[M+H]^+$ = 422.

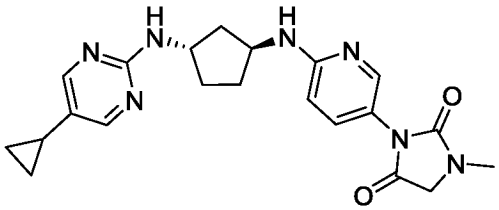
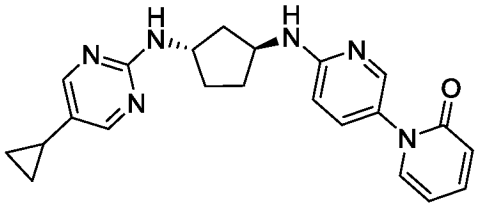
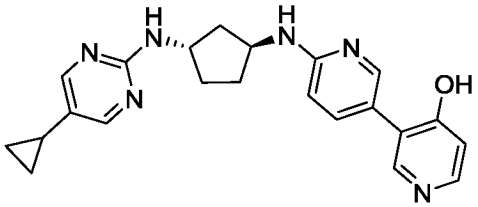
2-(6-(((1*S*,3*S*)-3-((5-Циклопропилпиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он (пример 468)

В раствор соединения **468A** (18,7 г, 44,4 ммоль, 1,0 экв.), пиридазин-3(2H)-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 K_2CO_3 (18,5 г, 133,2 ммоль, 3,0 экв.) и полученную систему перемешивали при 135°C в течение 12 ч. в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (1 л), и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4. 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: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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.

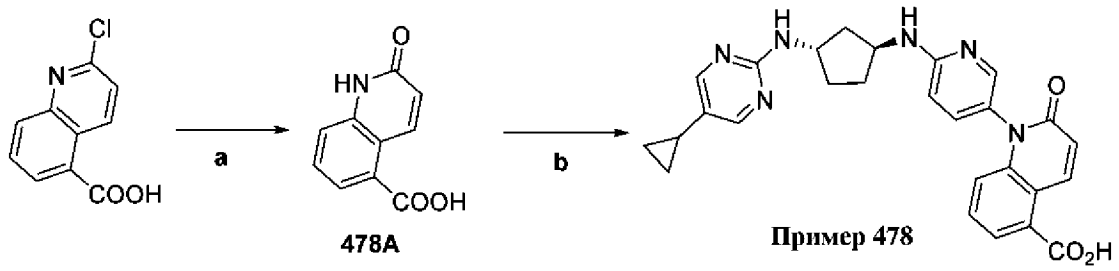
Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**469**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,0, 2,8 Гц, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,42 – 4,24 (m, 2H), 2,37 – 2,15 (m, 3H), 2,10 – 1,91 (m, 3H), 1,75 (	406,3

		ddd, J = 13,5, 8,4, 5,1 Гц, 1H), 1,60 (dd, J = 12,7, 8,8 Гц, 2H), 0,96 – 0,85 (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, CD3OD) 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 – 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).	408,4
	**474**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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* = 13,6Гц, 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_3OD) 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_3OD) 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, 2H), 1,05 – 0,93 (m, 2H), 0,77 – 0,60 (m, 2H).	452,5
	477	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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



a)AcOH,H_2O,130°C; b) CuI, K_2CO_3, хинолин-8-ол, DMSO, 120°C, *MW*.

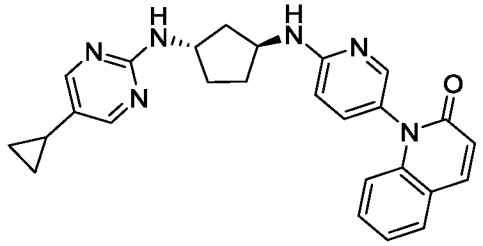
2-Оксо-1,2-дигидрохинолин-5-карбоновая кислота (478A)

Перемешивали суспензию 2-хлорхинолин-5-карбоновой кислоты (300 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (5 мл) и H_2O (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 **478A** (250 мг).

1-(6-(((1*S*,3*S*)-3-((5-Циклопропилпиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-5-карбоновая кислота (пример 478)

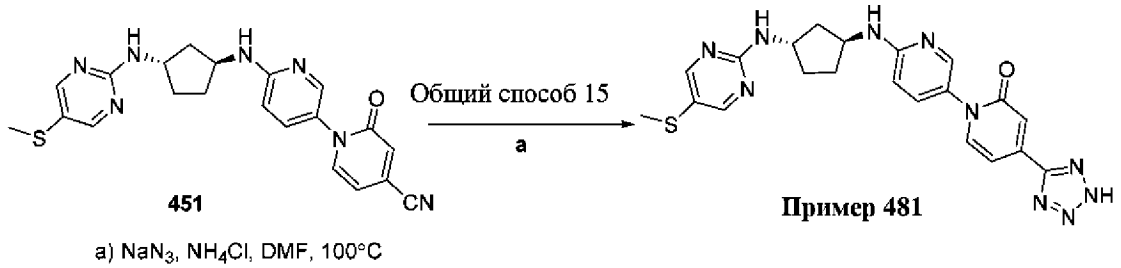
Продували суспензию соединения **478A** (18 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3S)-N1-(5-циклопропилпиримидин-2-ил)-N3-(5-йодпиридин-2-ил)циклопентан-1,3-диамина (40 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), хинолин-8-ола (3 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), CuI (4 мг, 0,02 ммоль,0,2 экв.), K_2CO_3 (20 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (3 мл) с помощью N_2. 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): ^{1}H 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 $(M+H)^+$ = 483.

С применением вышеуказанных процедур синтезировали следующие примеры.

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**479**	^{1}H 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),	**439**

		2,28 – 2,12 (m, 2H), 1,90 – 1,68 (m, 3H), 1,03 – 0,91 (m, 1H), 0,76-0,60(m, 1H)	
	480	^{1}H 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**

Схема 75



Общий способ 15

6'-(((*1S,3S*)-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.), NH_4Cl (44 мг, 0,83 ммоль, 10,0 экв.) и NaN_3 (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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) *δ* ppm: 8,37 (s, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,0Гц, 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.

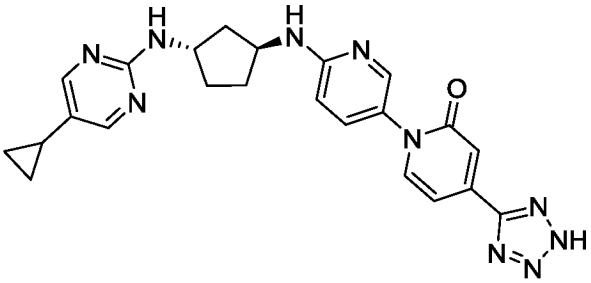
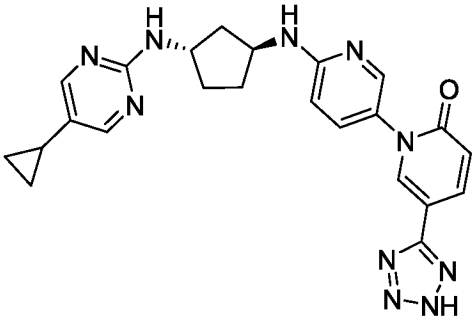
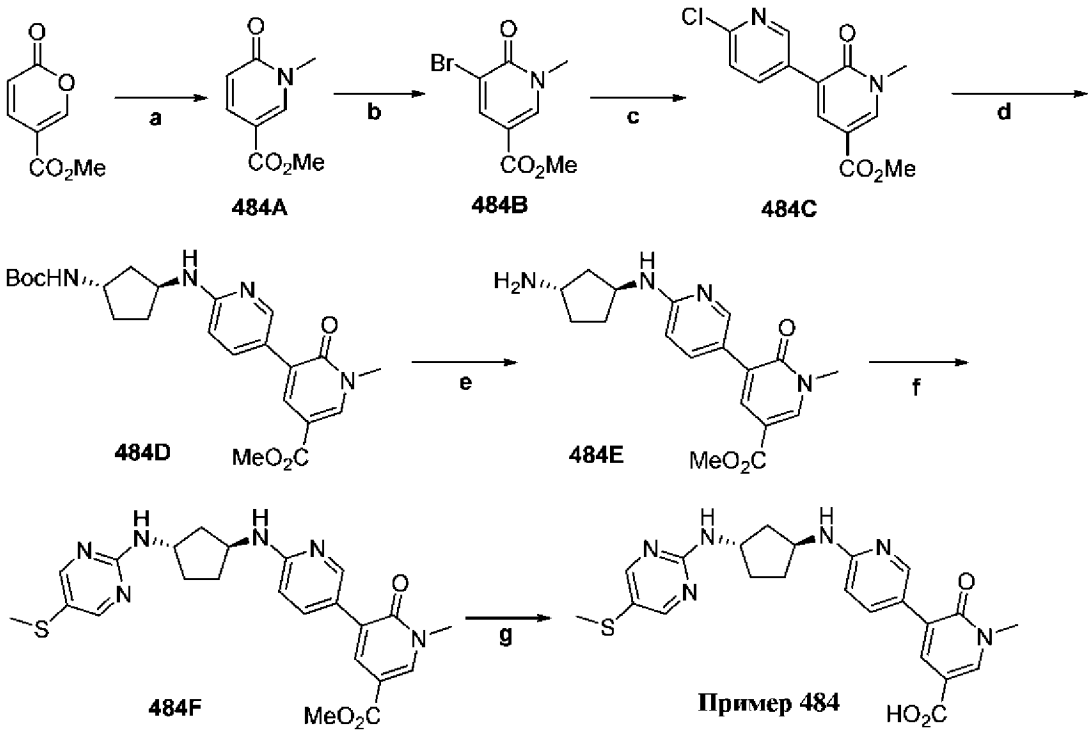
Структура	Пр. №	^{1}H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	**482**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,28(s, 2H), 8,14 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,14 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,07(d, *J* = 9,2Гц, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 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_3OD) *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) $MeNH_2$, EtOH, 60°C; b) NBS, HOAc, 80°C; c) (6-хлорпиридин-3-ил)бороновая кислота, **общая процедура 4;** d) трет-бутил-((1*S*, 3*S*)-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 (PE: EA = 1:2) с получением соединения **484A** (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 (484B)

Перемешивали раствор соединения **484A** (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 (PE: EA = 1:1) с получением соединения **484B** (377,3 мг) в виде белого твердого вещества: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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 (484C)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным выше, из исходного материала, представляющего собой соединение **484B** и (6-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту, получали соединение **484C**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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'-(((1*S*,3*S*)-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 **484C** и трет-бутил-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)карбамат, получали соединение **484D**: ESI (M+H) = 443,3.

Метил-6'-(((1*S*,3*S*)-3-аминоциклопентил)амино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (484E)

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 (OH^--форма Ambersep® 900) с регулированием уровня pH до 8. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **484E** (27 мг) **8** в виде желтого масла.

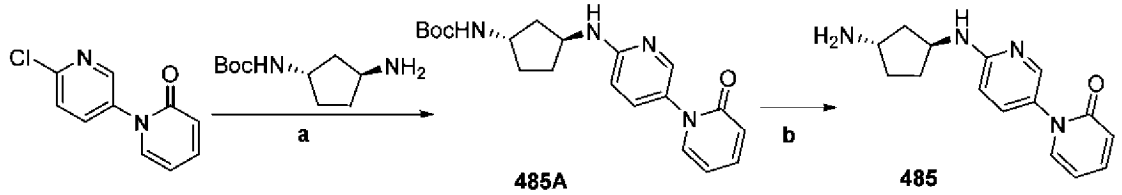
Метил-1-метил-6'-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(метилтио)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2-оксо-1,2-дигидро-[3,3'-бипиридин]-5-карбоксилат (484F)

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'-(((1*S*,3*S*)-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**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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



a) **общая процедура 2;** b) **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.

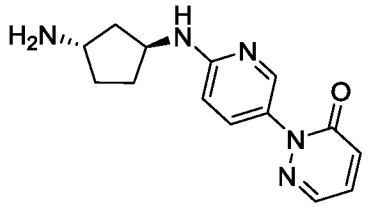
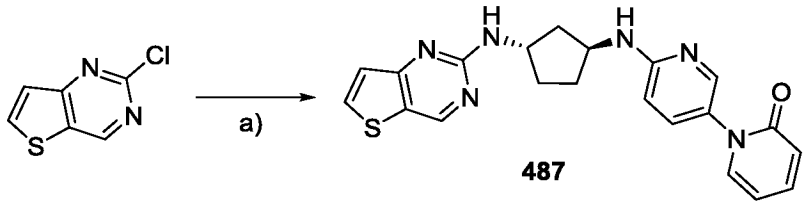
Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**486**		**271,1**

Схема 78

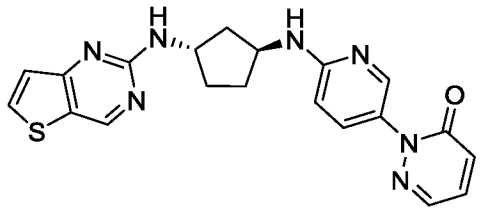


a) DIPEA, DMA, 150°C

6'-(((1*S*,3*S*)-3-(Тиено[3,2-d]пиримидин-2-иламино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (487)

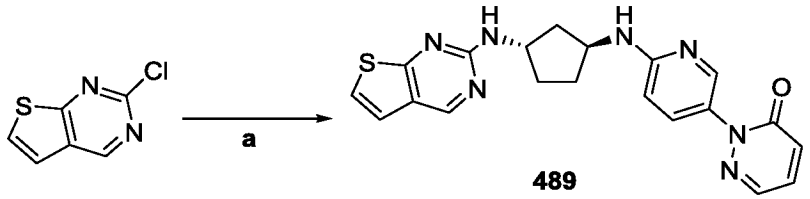
Перемешивали раствор соединения **485** (150 мг, 0,405 ммоль, 1,0 экв.,), DIPEA (260 мг, 2,0 ммоль, 5,0 экв.) и 2-хлортиено[3,2-d]пиримидина (69 мг, 0,405 ммоль, 1,0 экв.) в DMA (2 мл) при 150°C в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой (2 × 10 мл) и водную фазу 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 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,7, 0,7 Гц, 1H), 8,05 (dd, *J* = 5,3, 1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, *J* = 3,0, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 9,5, 4,2, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J* = 9,4, 1,6 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,49 (p, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,36 (p, *J* = 6,3 Гц, 1H), 2,40 – 2,22 (m,	**406,1**

		2H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,63 (ddt, *J* = 15,5, 9,8, 5,0 Гц, 2H).	

Схема 79

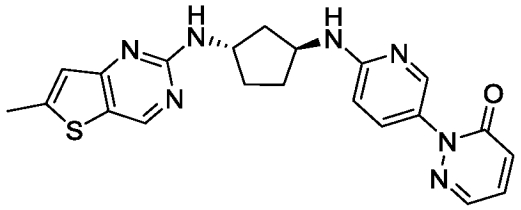


a) **486** DIPEA, DMSO 100°C

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 N_2 в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, 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; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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_3OD) 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	**420,5**

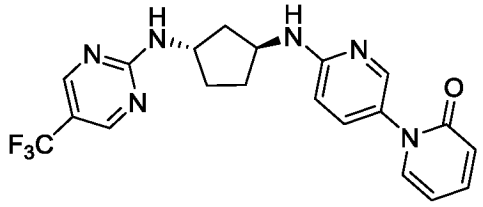
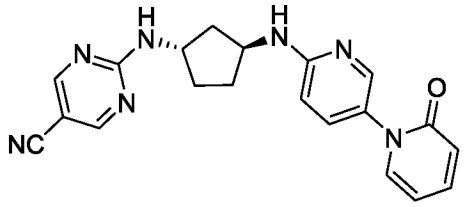
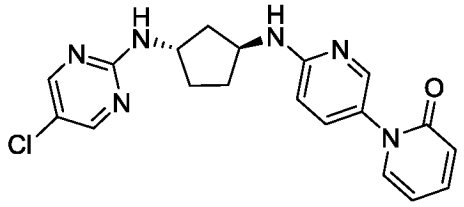
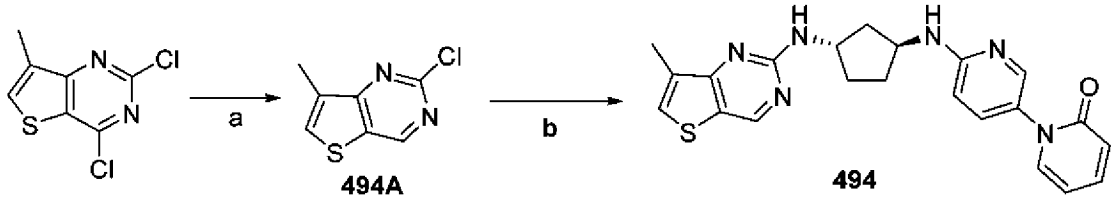
		(m 2H), 1,80 (m, 2H).	
	**491**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49(s, 2H), 7,95-7,74(m, 1H), 7,63-7,57(m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,60-6,63 (m, 2H), 6,44-6,48 (m, 1H), 4,52-4,48(m, 1H), 4,37-4,34(m, 1H), 2,31-2,24(m, 2H), 2,07-2,00(m, 2H), 1,66-1,61(m, 2H).	**417,3**
	**492**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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_3OD) 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) H_2, $Pd(OH)_2$, NaOAc, EA/*i*-PrOH, к. т.; b) K_2CO_3, 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 H_2 (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; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 7,73 (q, *J* = 1,1 Гц, 1H), 2,51 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H).

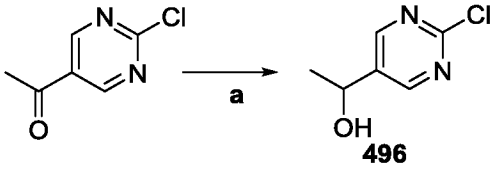
6'-(((1*S*,3*S*)-3-((7-Метилтиено[3,2-d]пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)амино)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он (494)

Перемешивали суспензию соединения **494A** (28,45 мг, 0,1541 ммоль, 1,0 экв.), соединения **485** (50 мг, 0,185 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (63,9 мг, 0,462 ммоль, 3,0 экв.) в DMSO (5 мл) при 140°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и водой. 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 (DCM: MeOH = 20:1) с получением соединения 494 (10,4 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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), 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).	**363,4**

Схема 81

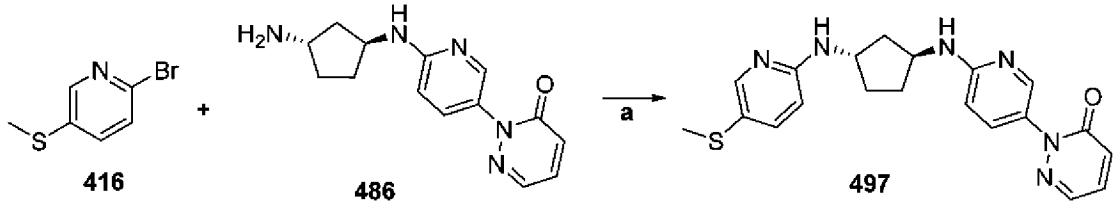


a)$NaBH_4$, MeOH, 0°C,

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 $[M+H]^+$ = 159,1.

Схема 82



a) **общая процедура 2**

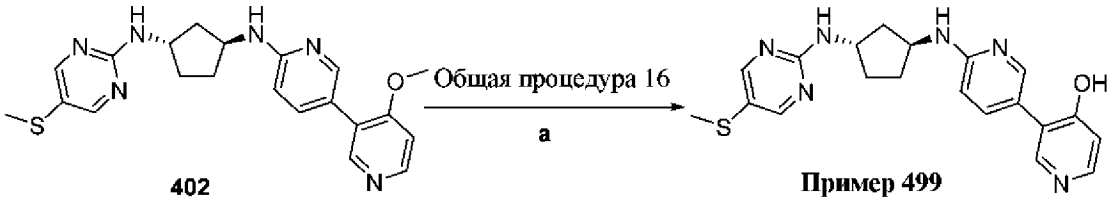
2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(Метилтио)пиридин-2-ил)амино)циклопентил)амино)пиридин-3-ил)пиридазин-3(2H)-он (497)

С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 2**, из исходного материала, представляющего собой соединения **416** и **486**, получали соединение **497**: ^{1}H 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 $(M+H)^+$ = 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_3OD) 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



a) LiCl, pTsOH, NMP, 180°C

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 *п*-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 $NaHCO_3$ до pH= 10. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 6), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, 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; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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.

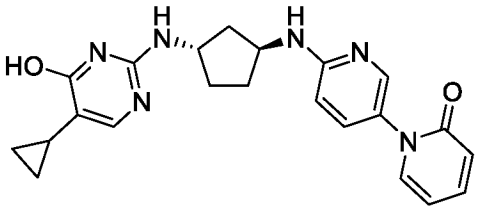
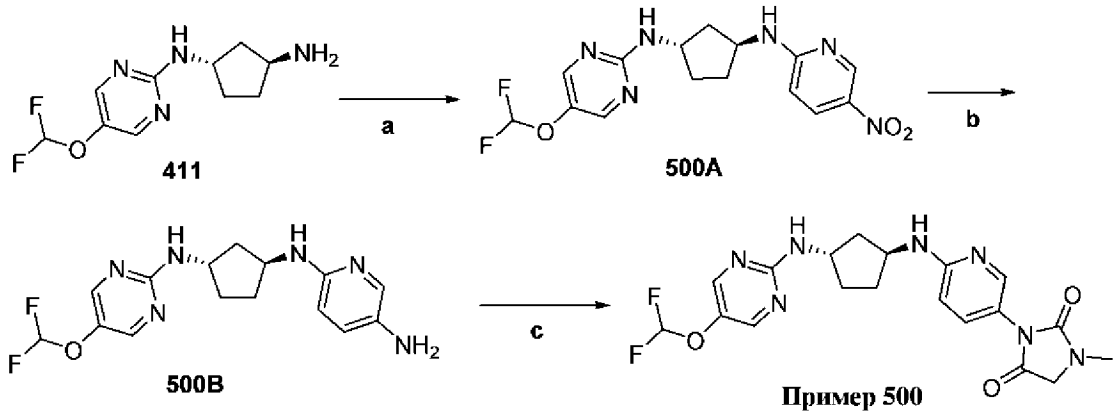
Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**499A**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,67 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,65 – 6,55 (m, 2H), 6,46 (td, J = 6,8, 1,3 Гц, 1H), 4,40 – 4,25 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 2H), 1,98 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 3H), 0,84 – 0,73 (m, 2H), 0,49 (s, 2H).	**405**

Схема 84



a) 2-хлор-5-нитропиридин, K_2CO_3, DMF, 80°C; b) H_2, 10% Pd/C, к. т.; c) 1) 4-нитрофенилкарбонохлоридат, DIPEA, CH_3CN; 2) гидрохлорид метилглицината, DIPEA, к. т.

(1*S*,3*S*)-N^1-(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 K_2CO_3 (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 EA (400 мл) и водой (400 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EA (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 (PE: EA = 3:1) с получением соединения **500A** (52 г).

N^2-((1S,3S)-3-((5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)пиридин-2,5-диамин (500B)

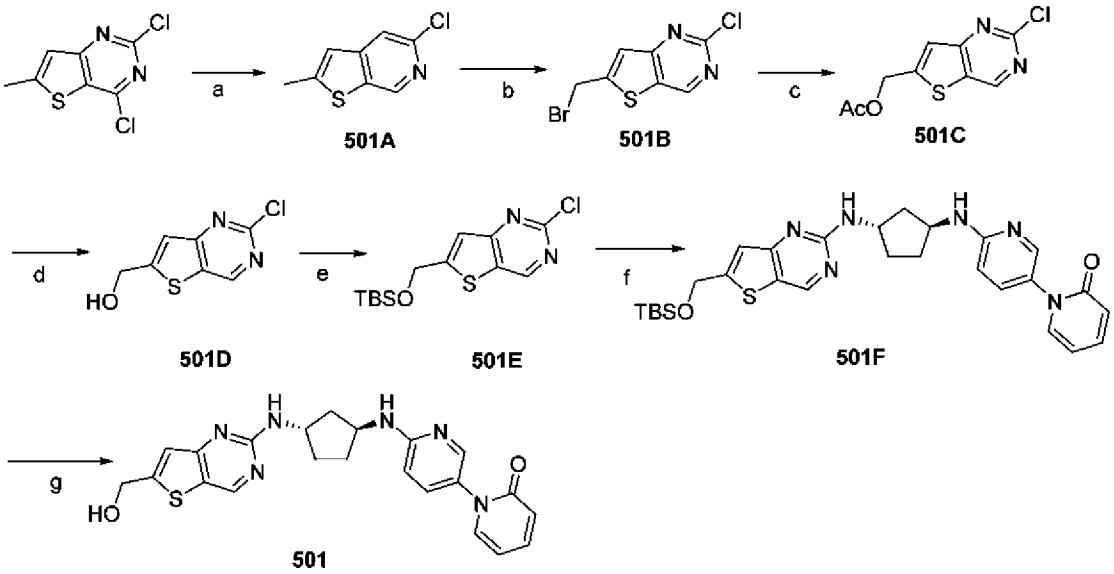
В раствор соединения **500A** (45 г, 123 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (450 мл) добавляли 10% Pd/C (4,5 г). Затем реакционную смесь три раза дегазировали с помощью H_2 и перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали 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): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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, CCl_4, c) AcOCs, DMF, d) K_2CO_3, DMF, e) TBSCl, Et_3N, 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-бромсукцинимида (694,0 мг, 3,90 ммоль, 1,2 экв.) и AIBN (26,7 мг, 0,16 ммоль, 0,05 экв.) в тетрахлорметане (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 **510B** (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 солевым раствором (60 мл), высушивали над Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (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 (400МГц, $CDCl_3$) 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-колонки (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 солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью флэш-колонки (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) с получением соединения **501D** (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)

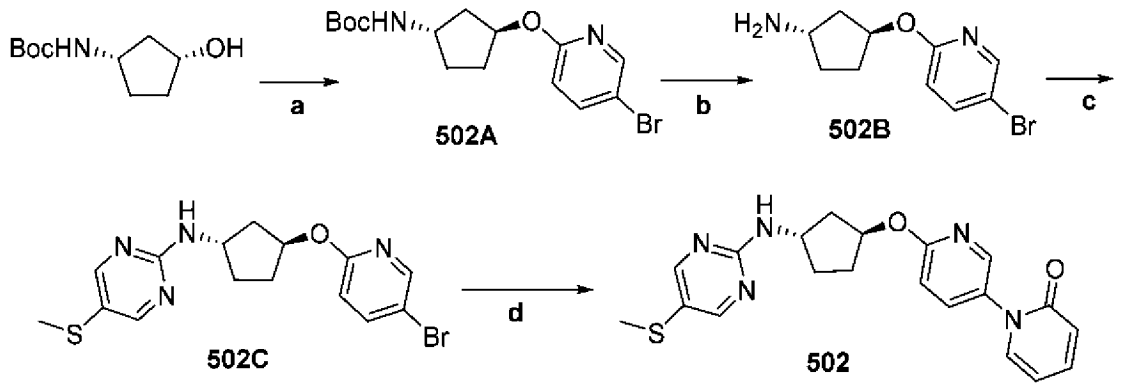
С помощью способов, аналогичных таковым, описанным в **общем способе 5**, из исходного материала, представляющего собой соединения **501E** и **485**, получали соединение **501F.**

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 × 2), высушивали над Na_2SO_4. 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)+

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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, PPh_3, DEAD, THF, 0°C; b) **общая процедура 6** 3) **общая процедура 5;** d) пиридин-2(1*H*)-он, **общая процедура 14.**

трет-Бутил-((1*S*,3*S*)-3-((5-бромпиридин-2-ил)окси)циклопентил)карбамат (502A)

В холодный (0°C) раствор трет-бутил-((1*S*,3*R*)-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 PPh_3 (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 N_2. 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 Na_2SO_4, 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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.

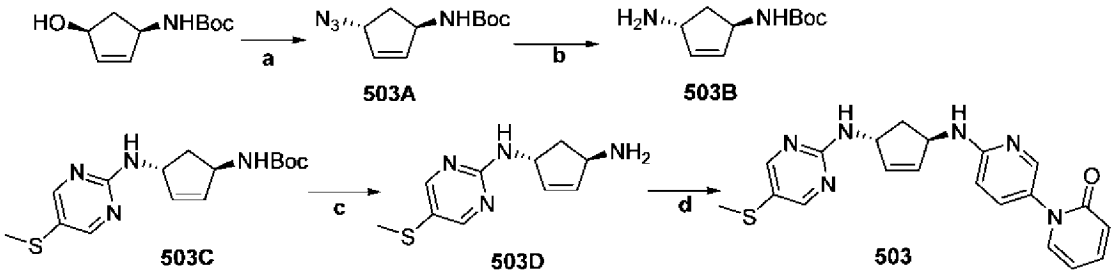
N-((1S,3S)-3-((5-Бромпиридин-2-ил)окси)циклопентил)-5-(метилтио)пиримидин-2-амин (502C)

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. ^{1}H 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-((1*R*,4*R*)-4-азидоциклопент-2-ен-1-ил)карбамат (503A)

В раствор трет-бутил-((1R,4S)-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 Na_2SO_4, 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: H_2O = 4: 1 (10 мл) добавляли PPh_3 (234 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. 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-((1R,4R)-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.

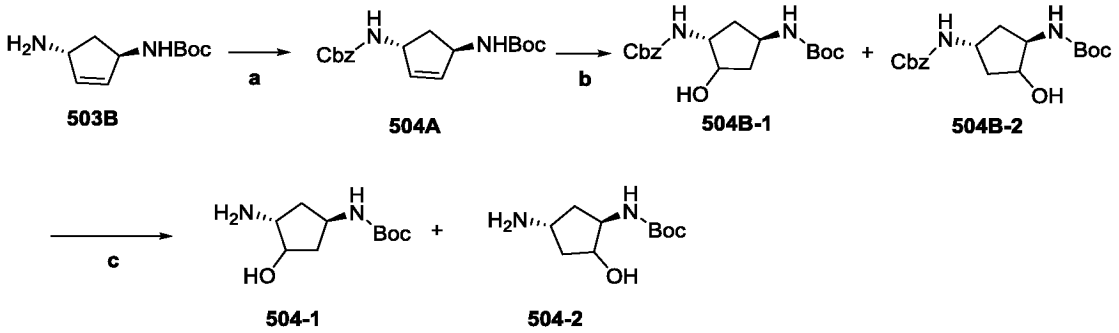
(1R,3R)-N1-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)циклопент-4-ен-1,3-диамин (503D)

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'-(((1R,4R)-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 $[M+H]^+ = 393$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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, Na_2CO_3, THF, H_2O; b) BH_3.THF, H_2O_2, 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 H_2O (2 мл) добавляли Na_2CO_3 (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 Na_2SO_4. 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)

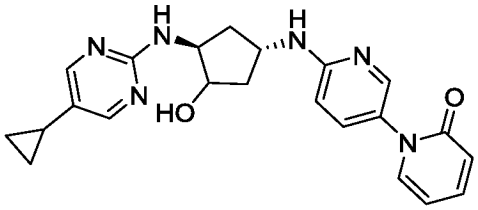
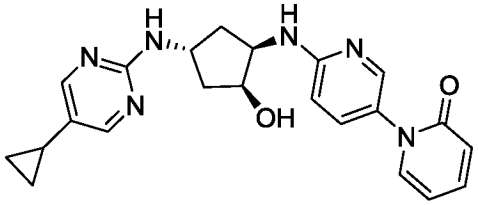
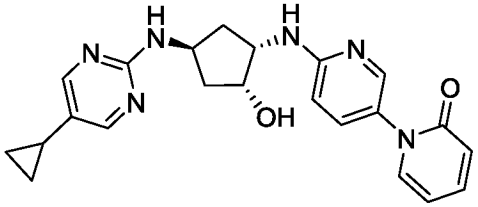
В раствор соединения **504A** (524 мг, 1,7 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли $BH_3 \cdot THF$ (1 н., 7,8 мл, 7,8 ммоль, 4,5 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли H_2O (7,5 мл) и NaOH (3 M, 12 мл) с последующим добавлением H_2O_2 (30%, 20 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 Na_2SO_4. 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 H_2 при комнатной температуре в течение 19 ч.

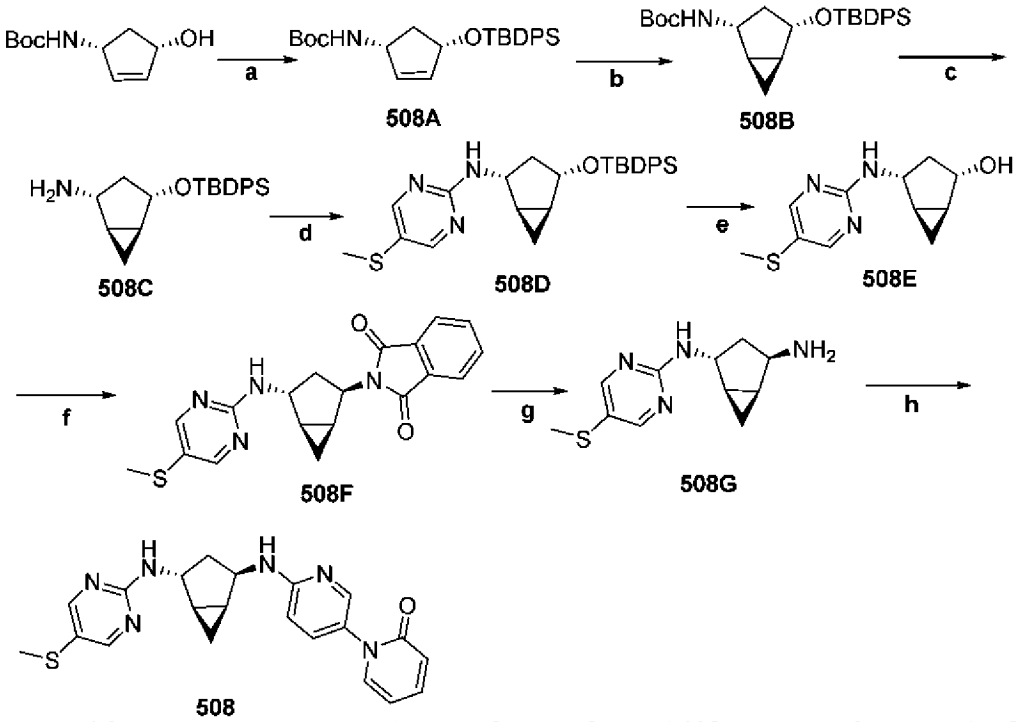
Катализатор удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледного твердого вещества. Выход: 200 мг. ESI $[M+H]^+$ = 217.

С применением процедур, описанных выше, синтезировали следующие примеры.

Структура	**Пр. №**	**^{1}H ЯМР**	**LC-MS $(M+H)^+$**
	**505**	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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,	**405,2**

		1H), 0,97 – 0,80 (m, 2H), 0,68 – 0,49 (m, 2H).	

Схема 89



a) TBDPSCl, имидазол, DMF, к. т.; b) Et_2N, CH_2I_2, DCM, -15-0°C; c) TFA, DCM, к. т.; d) **общая процедура 5**; e) пиридин HF, THF, к. т.; f) изоиндолин-1,3-дион, PPh_3, 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 солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный осадок очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (CH_3CN:H_2O = 40% – 90%) с получением соединения **508A** (869,2 мг) в виде прозрачного масла: ^{1}H ЯМР (400 МГц, 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 дийодметан (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. ^{1}H 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 Na_2SO_4, 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 PPh_3 (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 N_2. 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 N_2 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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:
SEQ ID NO:1

QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCAKDPWRLPGTYVVVLKEET
HLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYI
EEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVM
VTDFENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQ
GKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVT
AAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIIG
ASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQRLIHFSAKDVINEA
WFPEDQRVLTPNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEE
LLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHT
APPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHRE
ASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAV
DNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQSGSGGLNDIFEAQKIE
WHENLYFQGHHHHHH

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 Biacore™ T200 или 3000 (GE Healthcare) при 25°C. Стрептавидин

иммобилизировали 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 мМ 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 M *N*-гидроксисукцинимида (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 M 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 $CaCl_2$. 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 $CaCl_2$, 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 2.0c (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 = 2000-20,000 нМ	+

K_D = 200 – 2,000 нМ	++
K_D < 200 нМ	+++

Пример №	**K_D**
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++
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	+++

Пример №	K_D
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
87	+++
88	+++
89	+++
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	+

Пример №	K_D
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	++
186	++
187	++
188	+++
189	++
190	+
203	+++
204	++
205	++
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	+++

Пример №	K_D
244	++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	+++
301	++
302	+++
303	+
304	++
305	++
306	++
307	++
308	++
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	+++

Пример №	K_D
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
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	+++

Пример №	K_D
440	+++
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	+++
447	+++
448	+++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	+++
458A	+++
458B	+++
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	+++

Пример №	K_D
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
497	+++
498	+++
499	+++
499A	+++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
505	+++
506	+++
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 ч 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 25 мкл раствора стрептавидиновых донорных гранул (конечная концентрация 40 мкг/мл), разбавленных в буфере для иммунологического анализа AlphaLISA, добавляли в каждый образец, и образцы инкубировали в течение дополнительного 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-(значение для тестовой лунки - среднее фоновое значение)/(среднее значение для среды-носителя - 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-(значение для тестовой лунки - среднее

фоновое значение)/(среднее значение для среды-носителя - 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 ч инкубации с соединением среду удаляли, клетки промывали забуференным фосфатом солевым раствором, и клетки подвергали лизису в 50 мкл буфера для лизиса (25 мМ Tris-HCl с pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ 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 анализирования 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 ч 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
175	75	72	109	-8
SI-1	18,8	95	47	7

Включение посредством ссылки

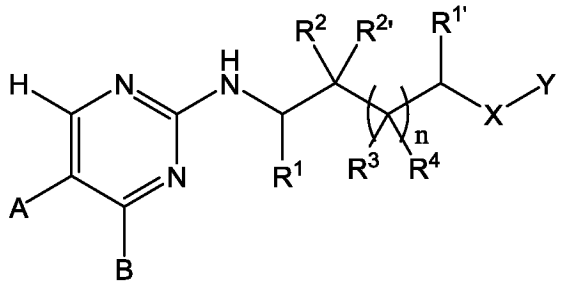
Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, настоящим включены в данный документ посредством ссылки в полном их объеме, как если бы каждая отдельная публикация или патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые 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. Соединение формулы (I);



(I),

где:

A выбран из H, галогена, гидрокси, алкила, тиоалкила, 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, 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

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

Y выбран из арила, гетероарила и гетероциклила;

и

n равняется 0 или 1.

2. Соединение по п. 1, где A выбран из H, гидрокси, тиоалкила, алкила, алкокси, ацилокси, циано, циклоалкила, $-C(O)OR^6$ и $-C(O)NR^6R^7$.

3. Соединение по п. 1, где A представляет собой H.

4. Соединение по п. 1, где A представляет собой алкил.

5. Соединение по п. 1, где A представляет собой тиоалкил.

6. Соединение по п. 1, где A представляет собой алкокси.

7. Соединение по п. 1, где A представляет собой циклоалкил.

8. Соединение по п. 1, где A выбран из $-SCH_3$, $-SCHF_2$ и $-OCHF_2$.

9. Соединение по п. 1, где A и B взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием пирролильного или тиенильного кольца, которые являются незамещенными или замещенными одним или несколькими алкилами.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B представляет собой H.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой NR^5.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Y представляет собой гетероарил или гетероциклил.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из R^1 и $R^{1'}$ представляет собой H.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, где n равняется 0, и R^1 и $R^{1'}$ 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.

15. Соединение по п. 14, где R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членный моноциклический или бициклический циклоалкил.

16. Соединение по п. 14, где R^1 и $R^{1'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-8-членный моноциклический или бициклический циклоалкенил.

17. Соединение по п. 14, где циклоалкильное кольцо представляет собой циклопентильное кольцо.

18. Соединение по п. 14, где циклоалкильное кольцо замещено гидроксилом или гидроксиалкилом.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 выбран из H, галогена, алкила, алкокси, амидоалкила, аминоалкила, алкиламино, циано и гидроксила.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой C_{1-3}алкил.

21. Соединение по п. 20, где R^2 замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, амидо, циано, гидрокси и гетероциклила.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где $R^{2'}$ представляет собой C_{1-3}алкил.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, где $R^{2'}$ представляет собой H.

24. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

25. Соединение по любому из пп. 1-12, где $R^{1'}$ и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

26. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^2 и $R^{2'}$, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^3 представляет собой C_{1-3}алкил.

28. Соединение по любому из пп. 1-26, где R^3 представляет собой H.

29. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^2 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой H.

31. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^1 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

32. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^2 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-8-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Y представляет собой моноциклический гетероарил.

34. Соединение по п. 33, где Y выбран из пиридила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила и тиазолила.

35. Соединение по п. 33, где Y выбран из триазенила, оксазолила, изоксазолила, имидазолила, пиразолила и триазолила.

36. Соединение по любому из пп. 33-35, где моноциклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, тиоалкила, алкокси, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, циано, галогена, арила, гетероарила, гетероциклила, нитро, сульфонамидо и тиоалкила.

37. Соединение по п. 36, где моноциклический гетероарил замещен 6-членным арилом, гетероарилом или гетероциклилом, выбранным из фенила, пиридинила, 2-гидроксипиридинила, пиперидинонила, 2-гидрокси-1-метилпиридинила, триазолила, имидазолидинонила, пиримидонила, 2-гидроксиизохинолинила, 3-гидроксипиридазинила, пирролидинонила, пиразолила и морфолинонила.

38. Соединение по п. 37, 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.

39. Соединение по п. 36, где моноциклический гетероарил находится в пара-положении A относительно X.

40. Соединение по любому из пп. 1-32, где Y представляет собой бициклический гетероарил.

41. Соединение по п. 40, где Y выбран из бензотиазолила, бензоксазолила, бензимидазолила, триазолопиридинила, тиазолопириндинила, хинолинила и хиноксалинила.

42. Соединение по п. 40 или п. 41, где бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, тиоалкила, алкокси, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, циано, галогена, гетероарила, нитро и сульфонамидо.

43. Соединение по п. 40 или п. 41, где бициклический гетероарил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из тиоалкила, алкоксикарбонила, амидо, карбокси, галогена и гетероарила.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, 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.

45. Соединение по любому из пп. 1-42, 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.

46. Соединение по п. 44 или п. 45, где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила, этила, триазолила и пиразолила.

47. Соединение по любому из пп. 44-46, 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-3H-1,2,4-триазол-3-онила.

48. Соединение по п. 44 или п. 45, 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, азетиндина, тиазол-4(5Hn)-она, морфолина, пиперидина, пиперазина, пирролидина, тиоморфолин-1,1-диоксида, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана.

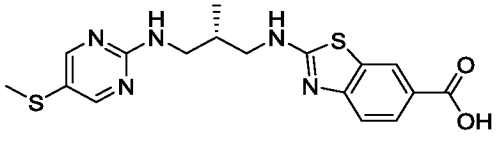
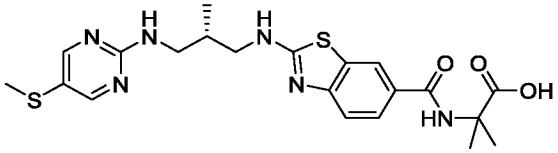
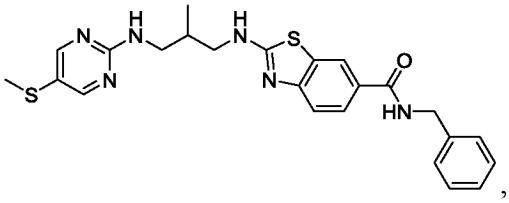
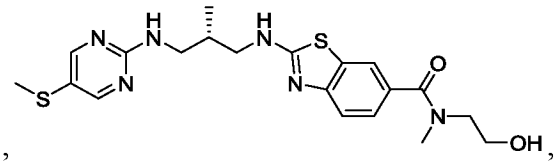
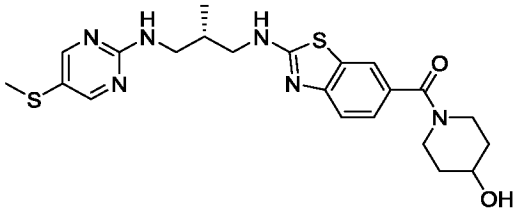
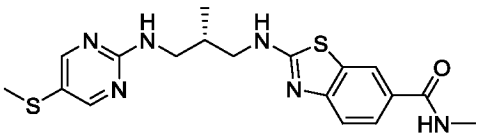
49. Соединение по п. 44 или п. 45, где R^8 и R^9, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из 2,8-диазаспиро[5,5]ундецена, тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразина, октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина, тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 2-окса-8-азаспиро[4.5]декана,

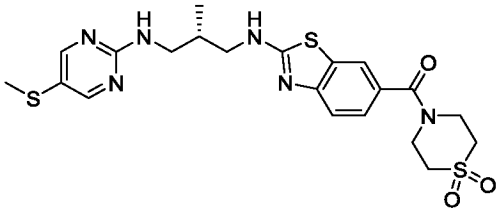
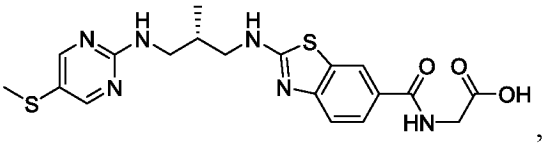
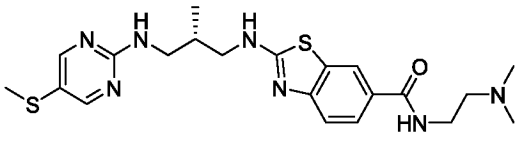
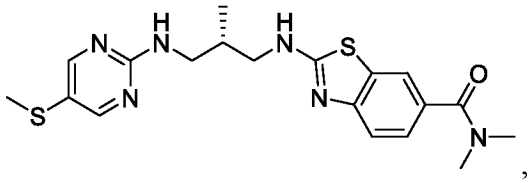
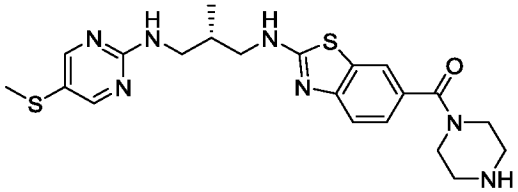
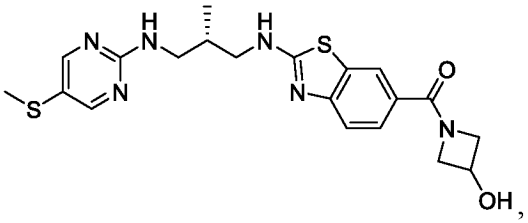
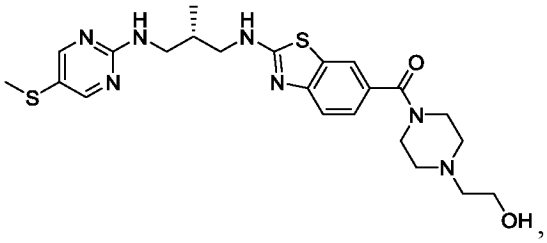
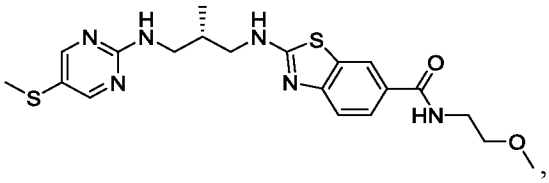
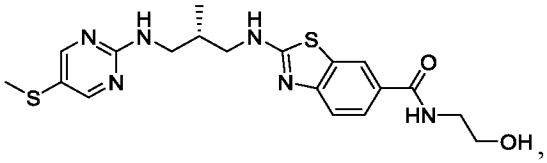
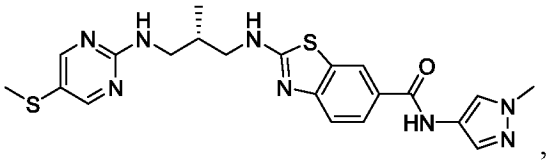
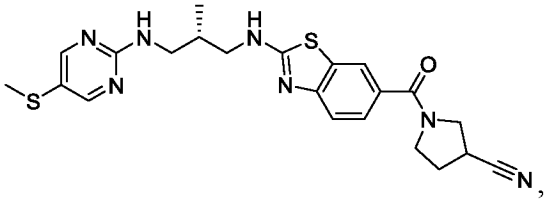
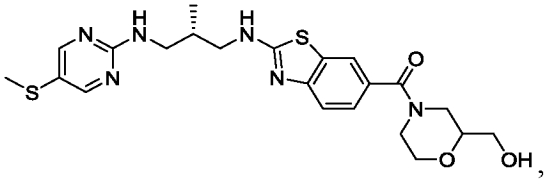
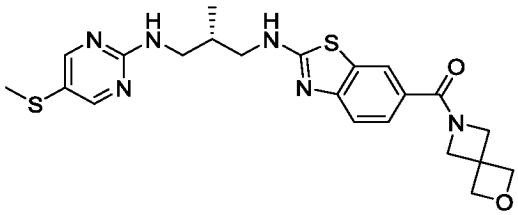
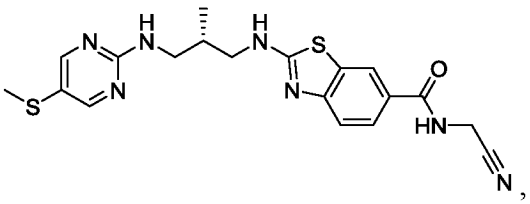
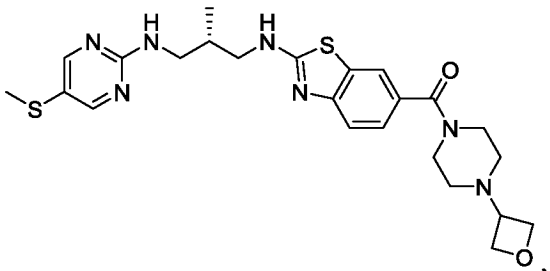
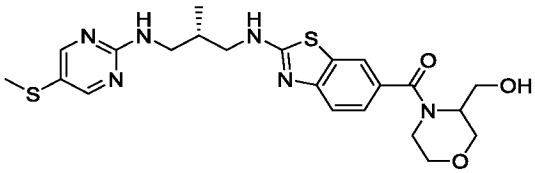
тетрагидропирроло[3,4-c]пиразола, тиоморфолина, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, 2,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она, тетрагидро-1,7-нафтиридина, 1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-она, тетрагидропирроло[3,4-d]имидазола, пиримидина, 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана, гексагидро-3H-оксазоло[3,4-a]пиразин-3-она, 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонана, октагидроциклопента[c]пиррола, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина, 2,7-диазаспиро[4.4]нонана, 2,6-диазаспиро[3.4]октана, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонана, 1-окса-8λ2-азаспиро[4.5]декана, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана, тетрагидрофурана, оксадиазола, триазола, пиридинона, тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-3(2H)-она, пиперидинона, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана, 5-окса-2,7-диазаспиро[3.5]нонана, пиразола и пиридазин-3(2H)-она.

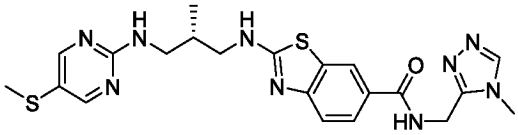
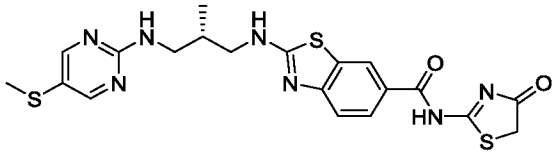
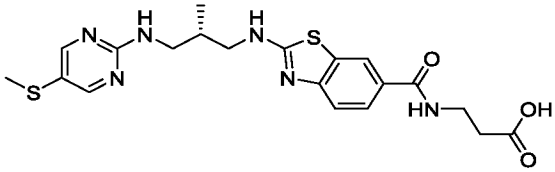
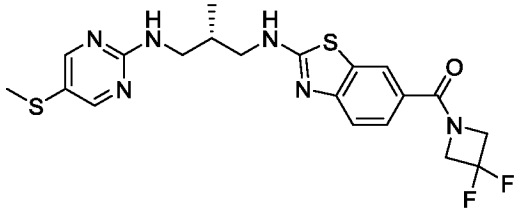
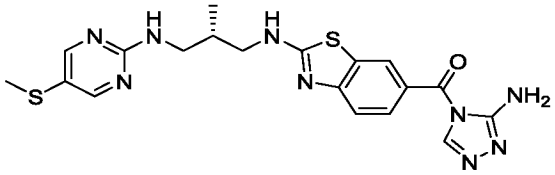
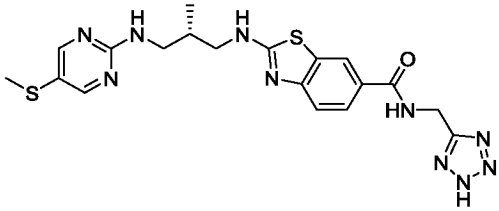
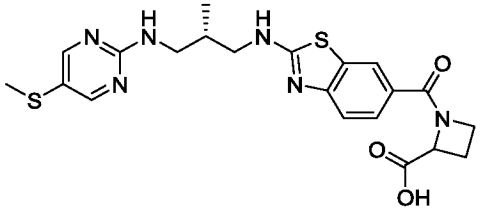
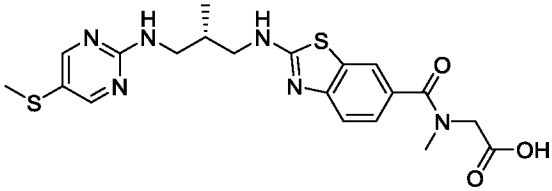
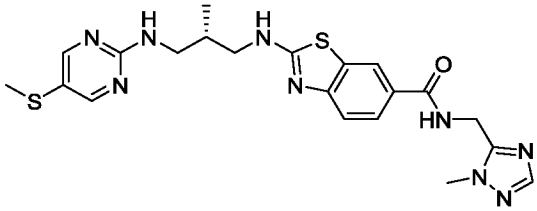
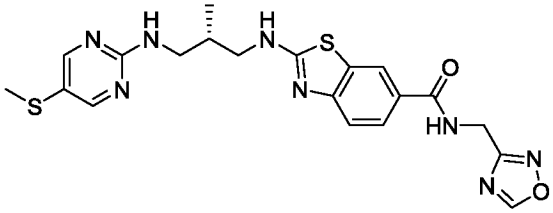
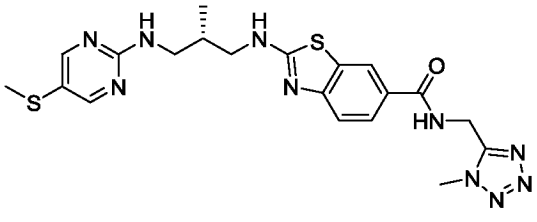
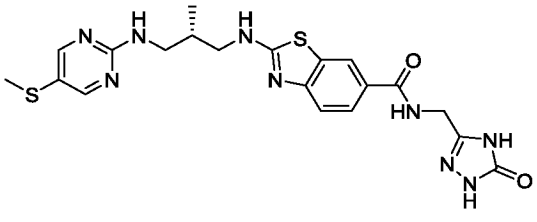
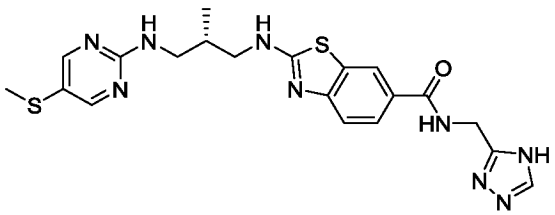
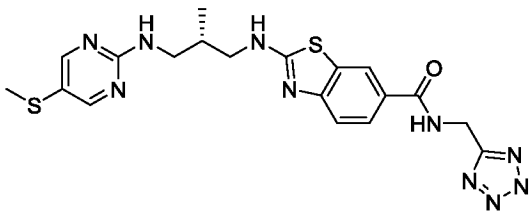
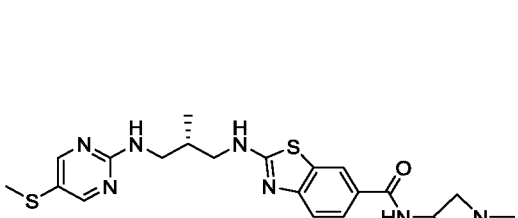
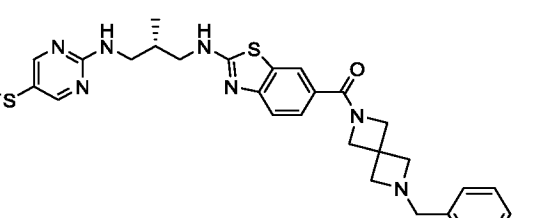
50. Соединение по п. 48, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкоксикарбонила, галогена, гидрокси, циано, карбокси и гетероциклила.

51. Соединение по п. 48, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, этоксикарбонила, галогена, гидрокси, циано, карбокси и оксетанила.

52. Соединение, выбранное из

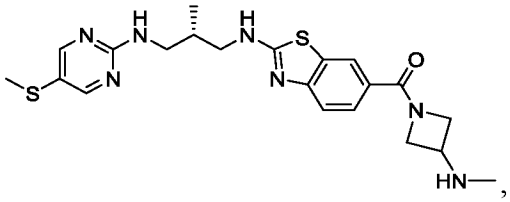
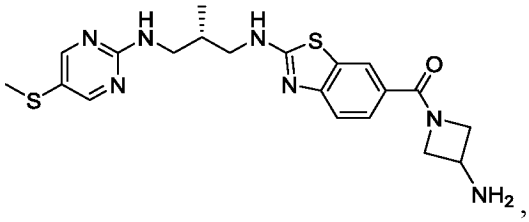
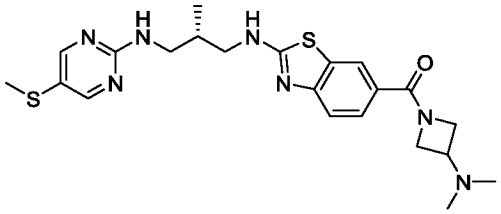
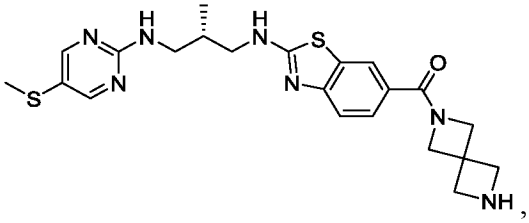
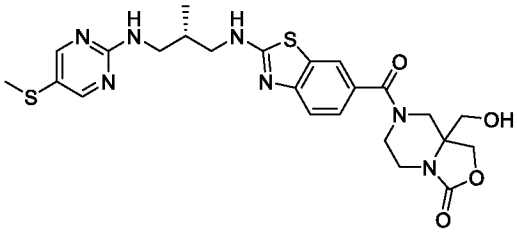
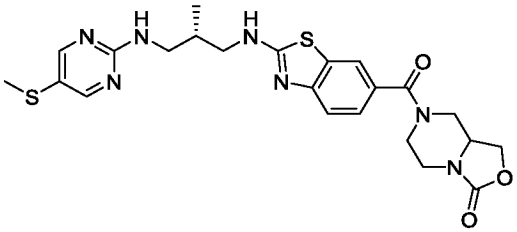
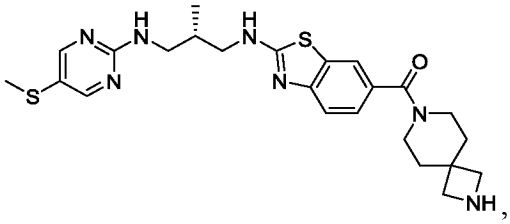
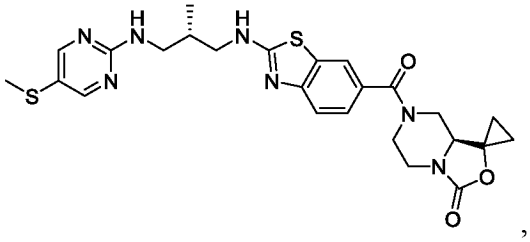
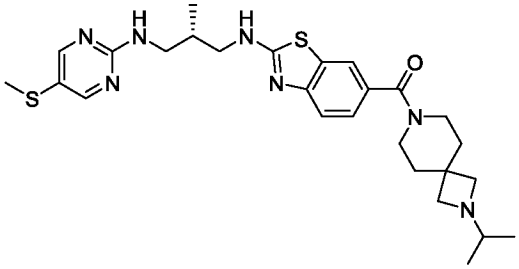
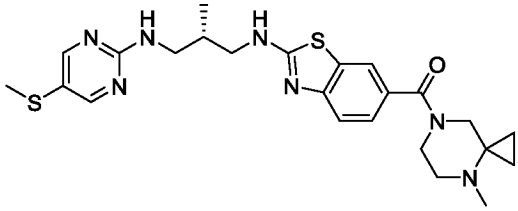
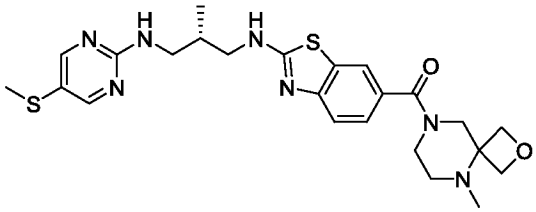
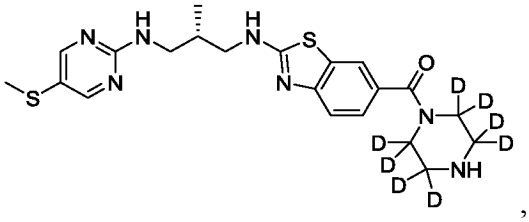
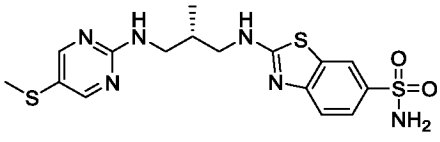
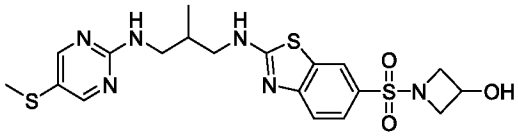







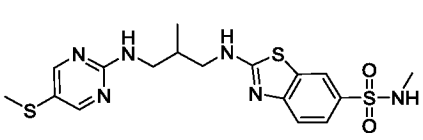
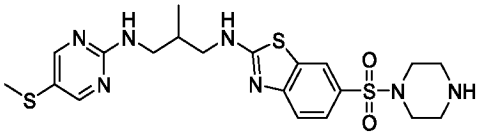
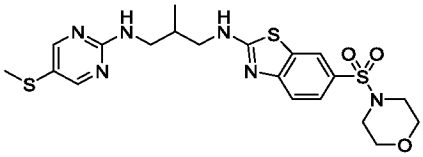
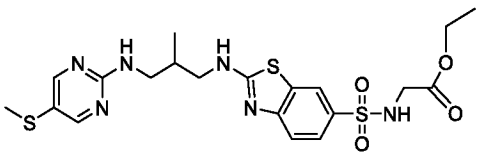
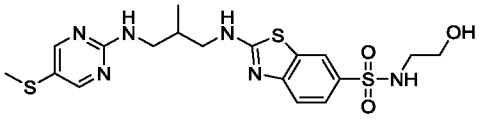
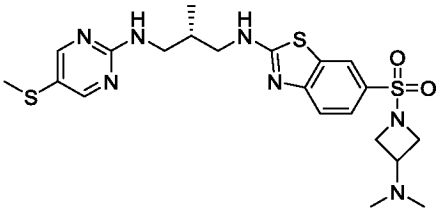
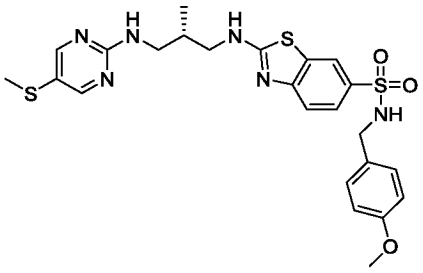
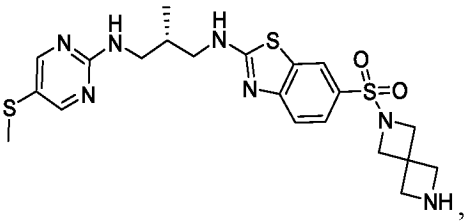
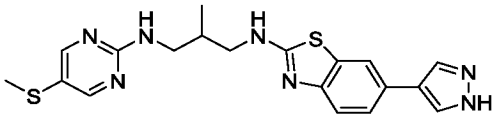
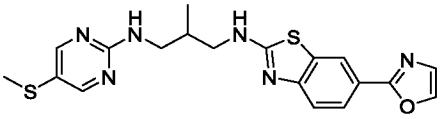
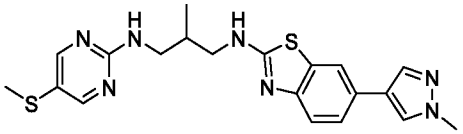
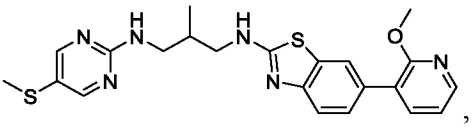
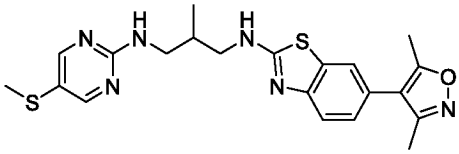
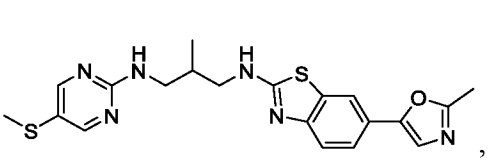
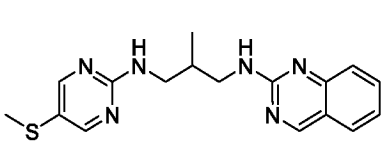
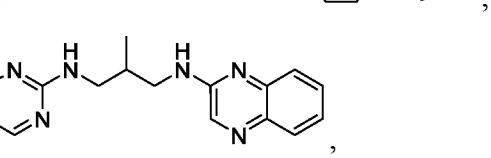
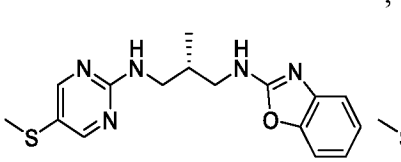
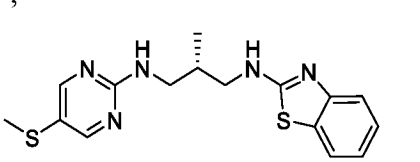
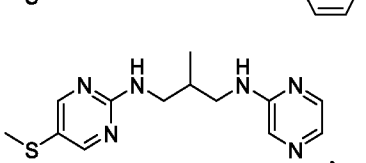

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

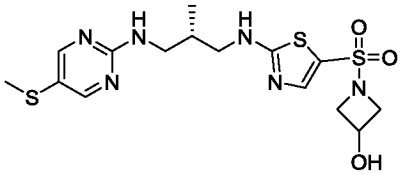
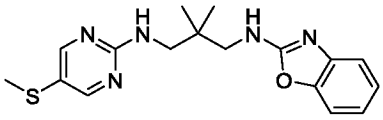
,

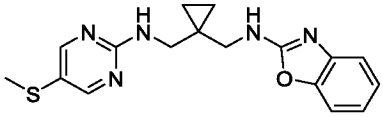
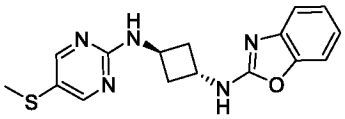

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

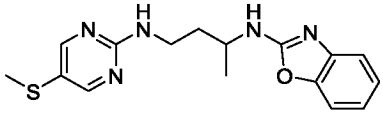
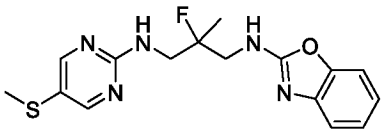

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

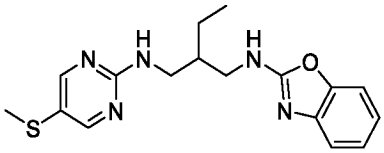
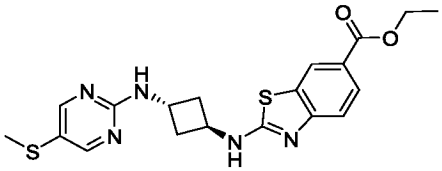
,

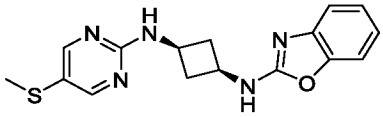
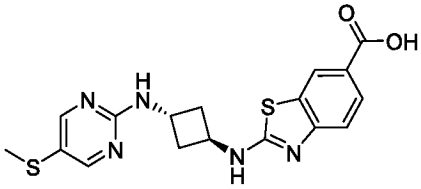
,

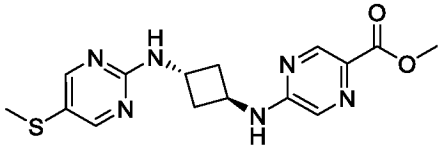
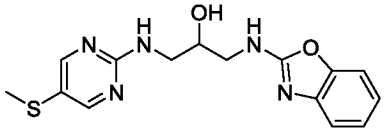

,

,

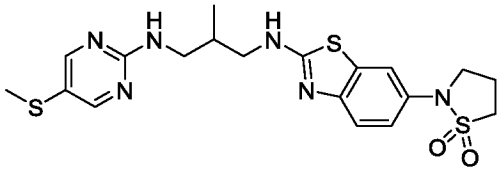
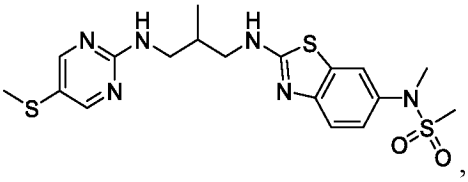

,

,

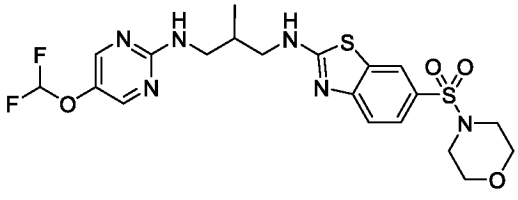
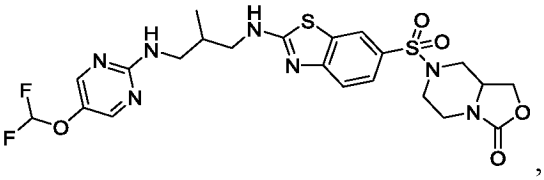

,

,

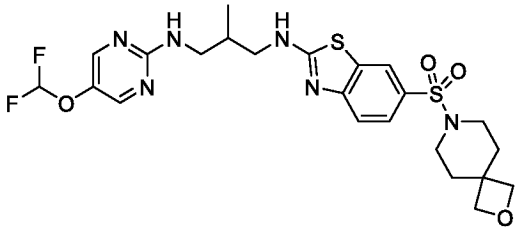
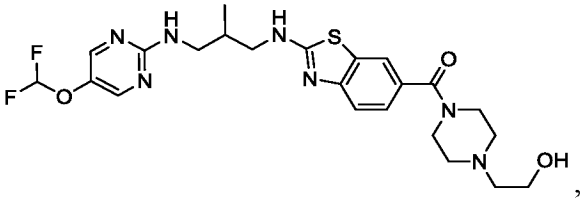

,

,

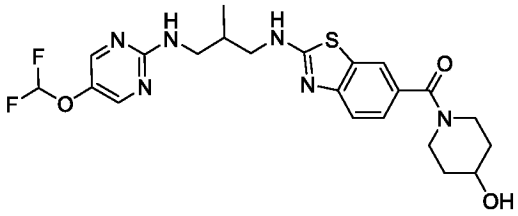
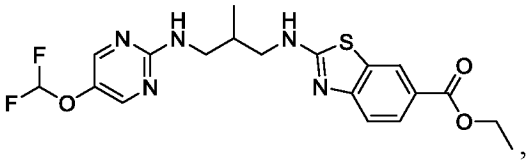

,

,

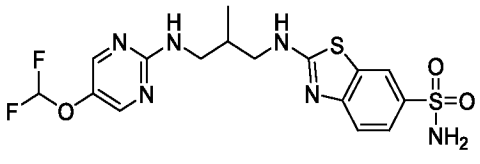
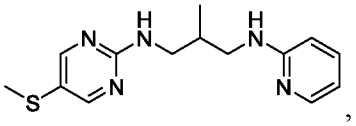

,

,

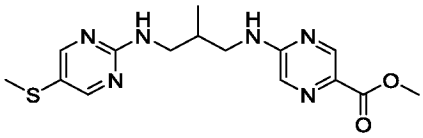
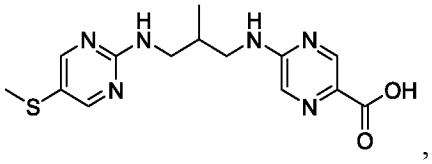

,

,

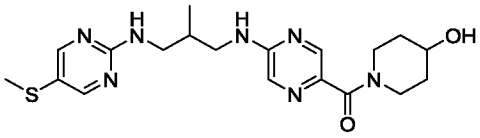

,

,

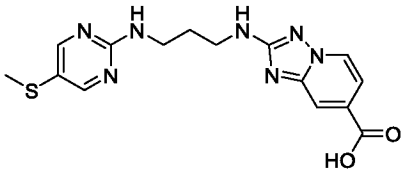
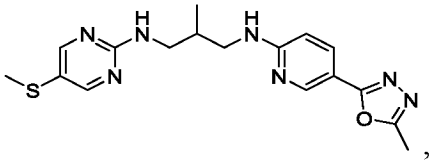

,

,

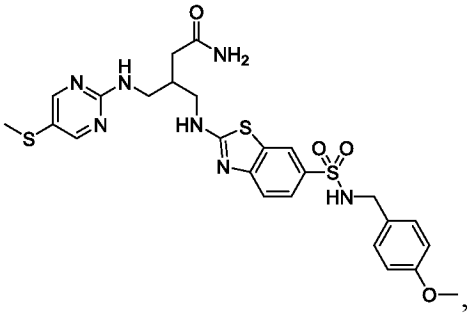
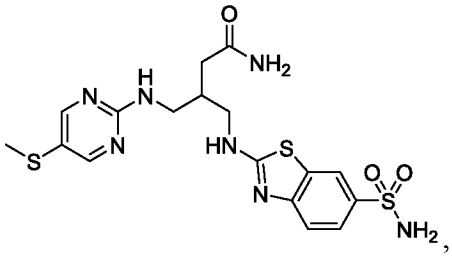

,

,

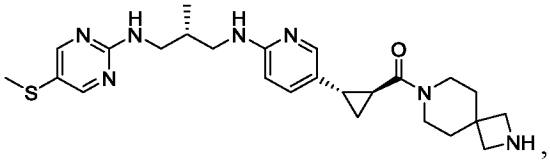
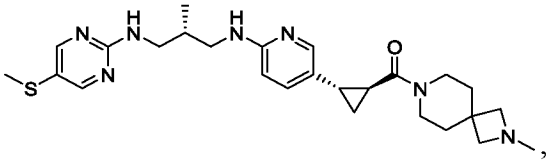

,

,

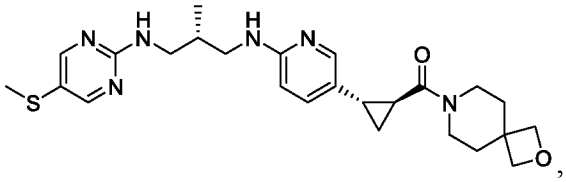
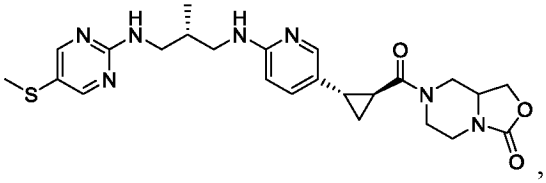

,

,

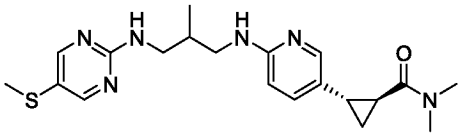
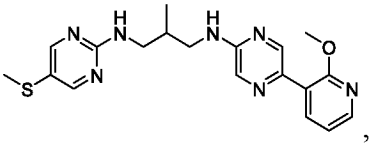

,

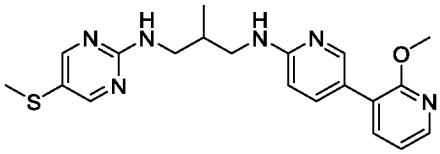
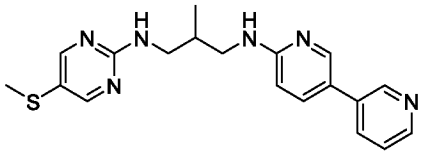
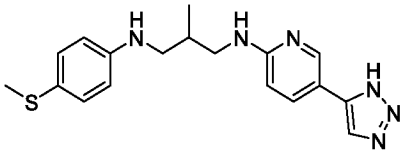
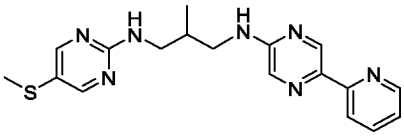
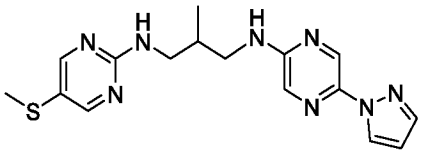
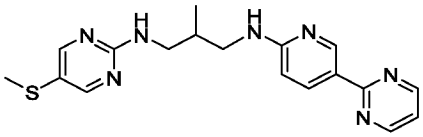
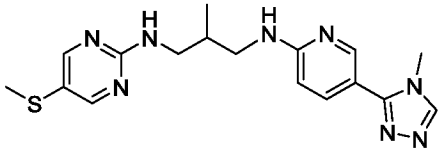
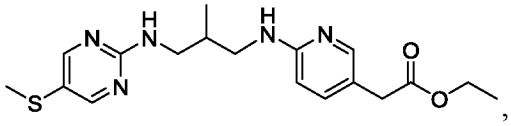
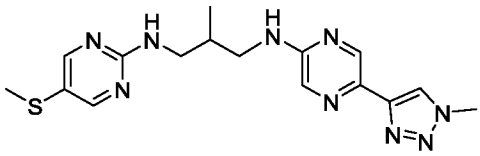
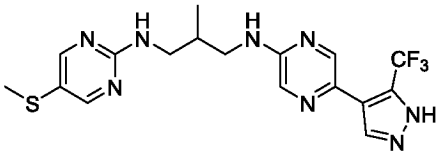
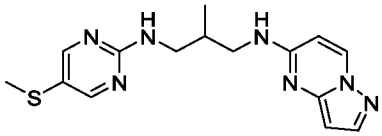
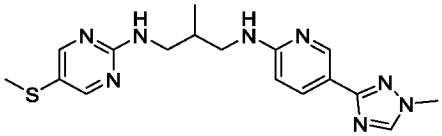
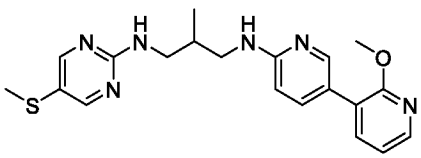
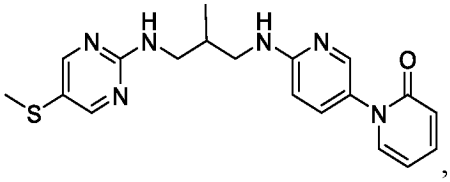
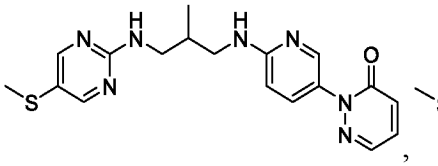
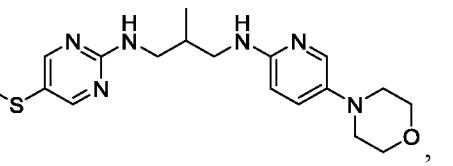
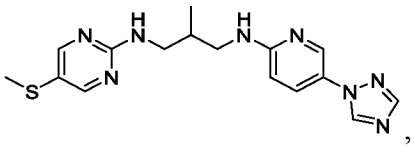
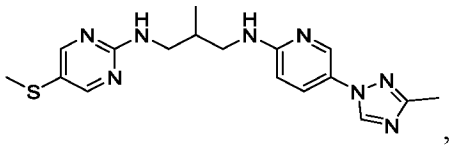

,

,


,

,


,

,

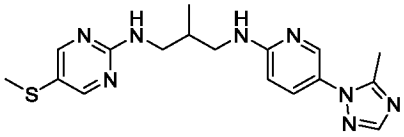
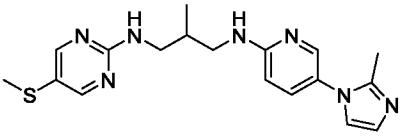
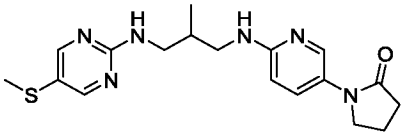
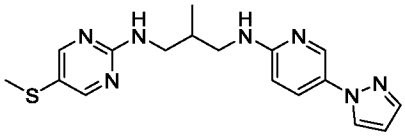
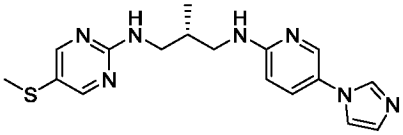
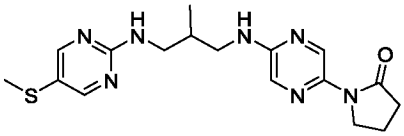
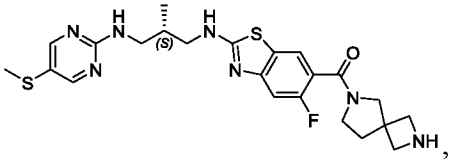
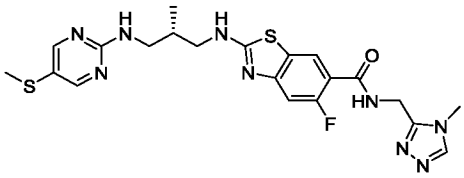
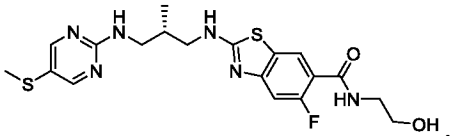
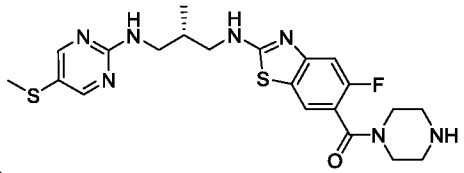
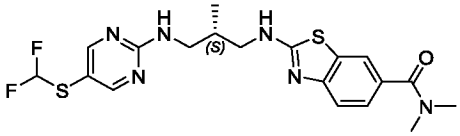
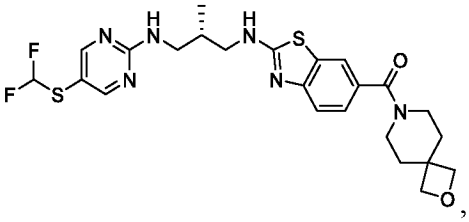
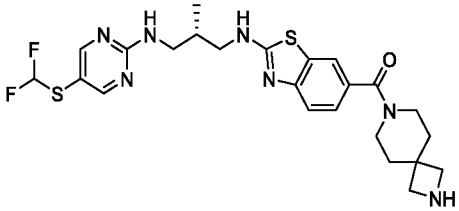
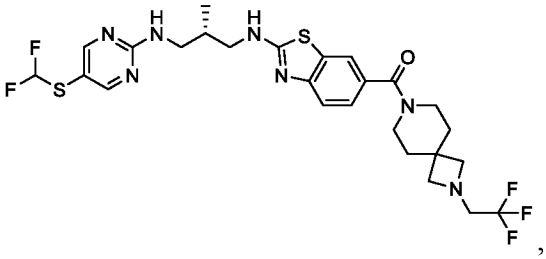
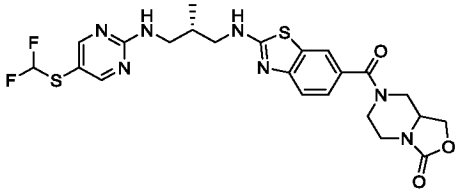
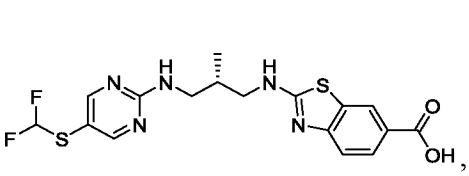

,

,


,

,

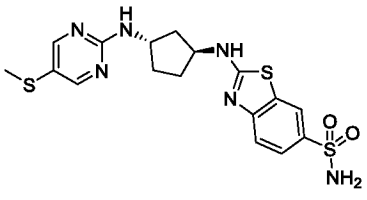
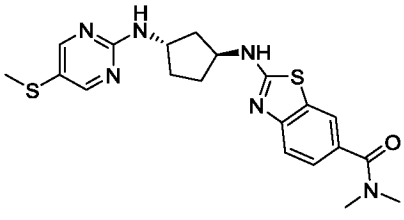
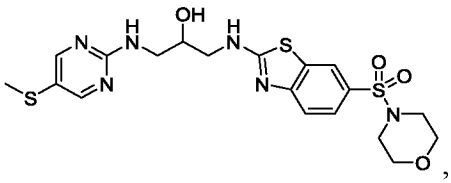

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

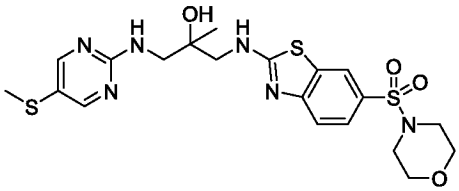
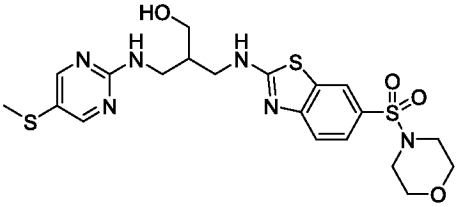
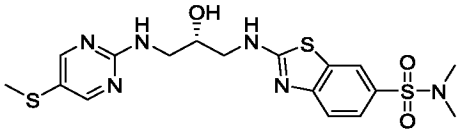
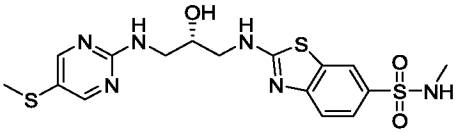
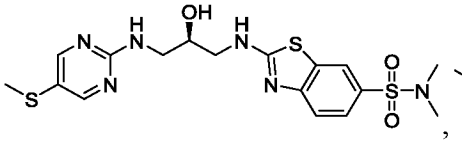
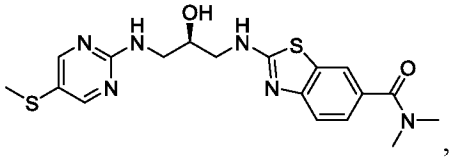
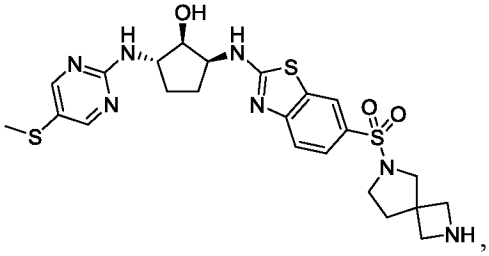
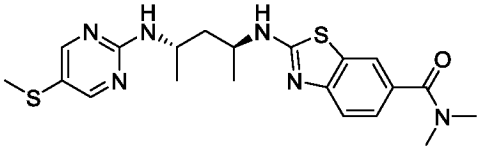
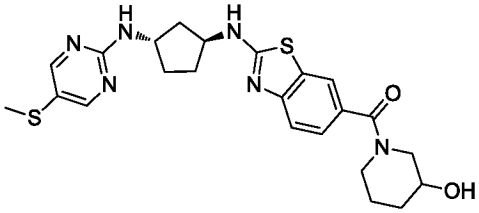
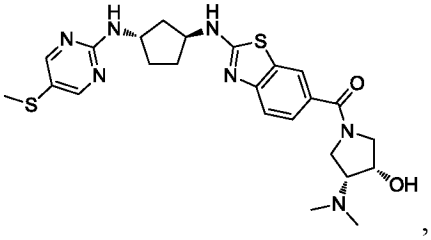
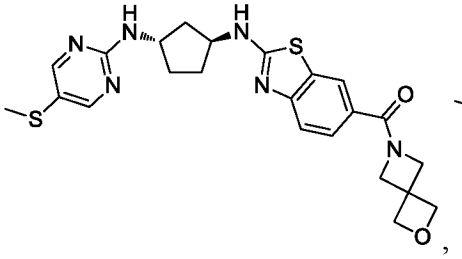
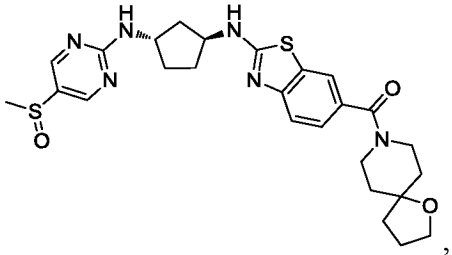
,

,

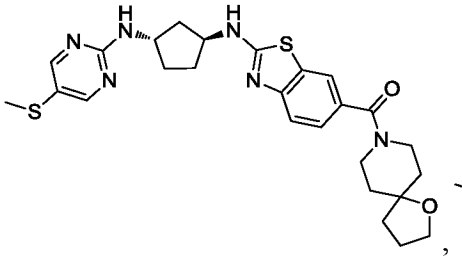
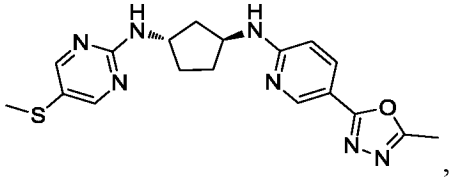

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

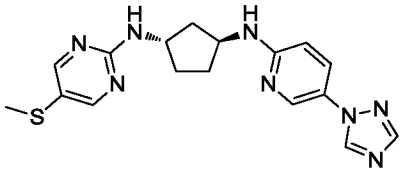
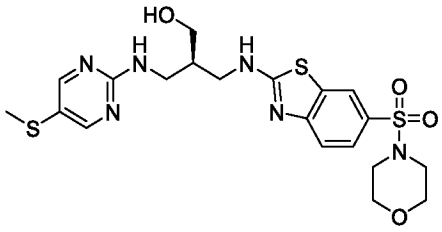
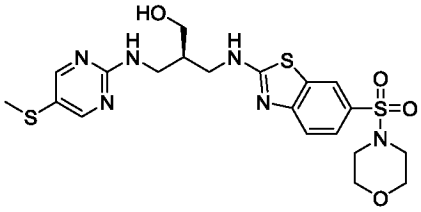
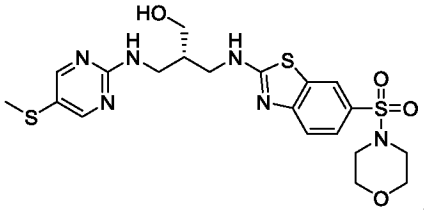
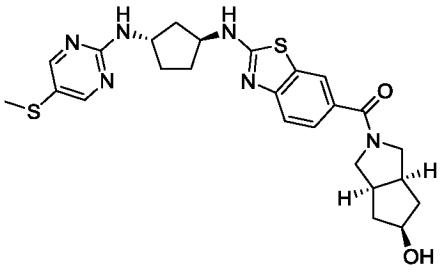
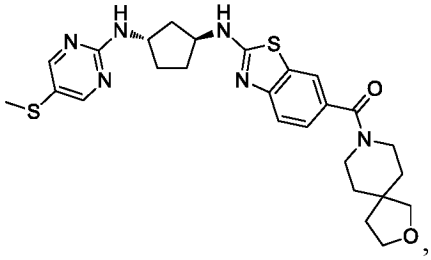
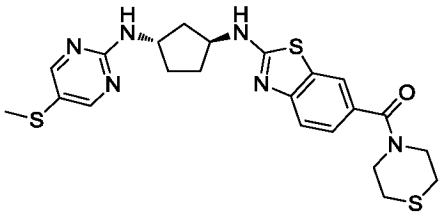
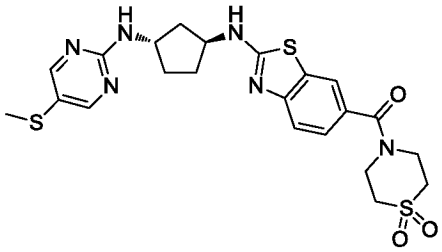
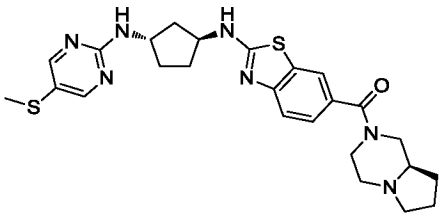
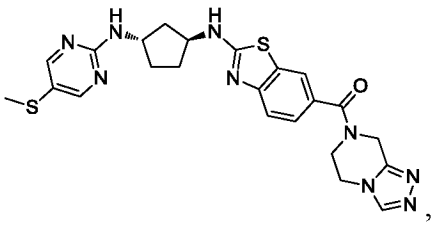
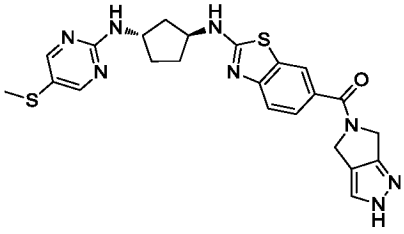
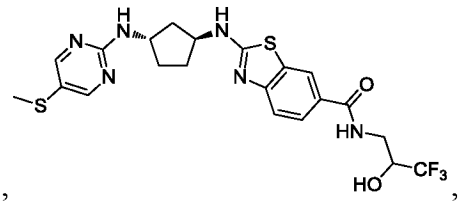
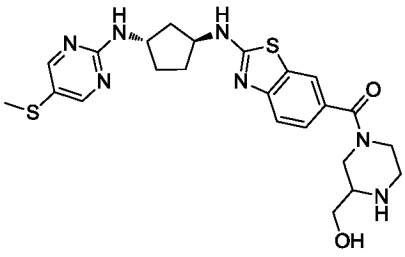
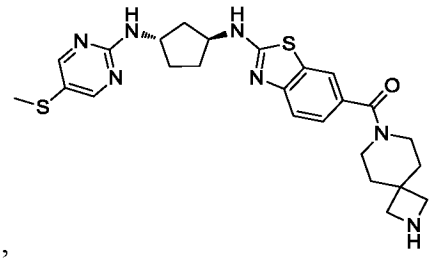
,

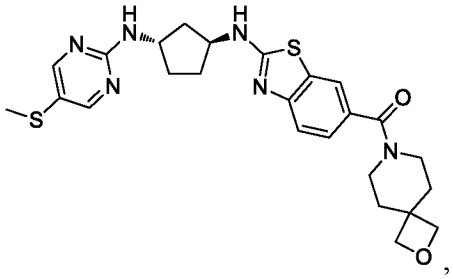
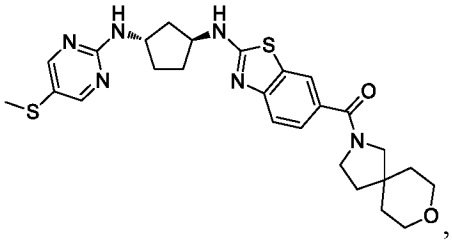
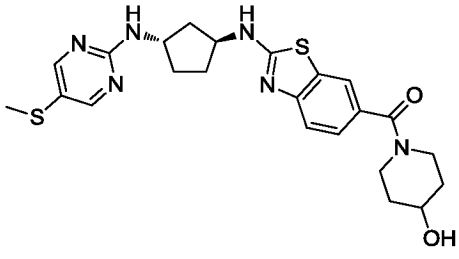
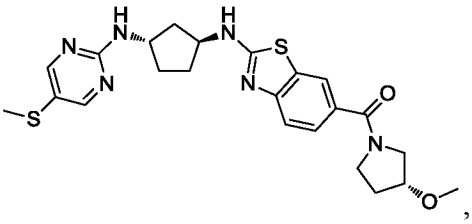
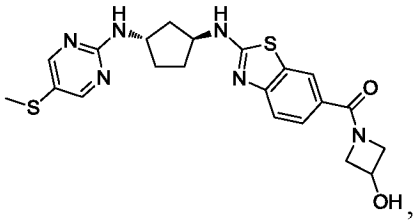
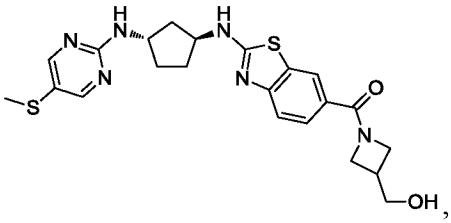
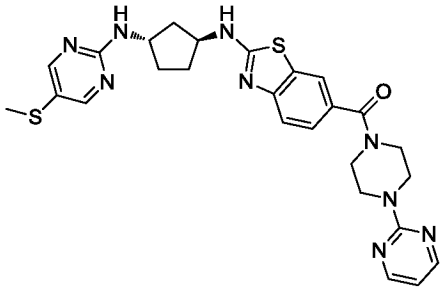
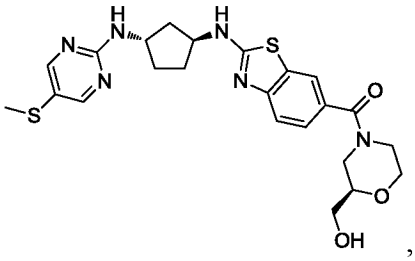
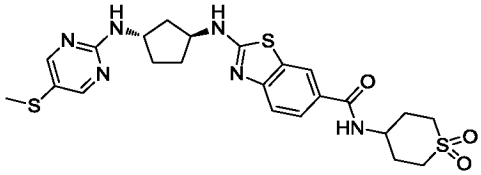
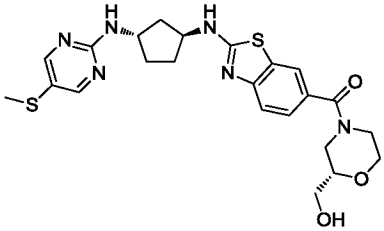
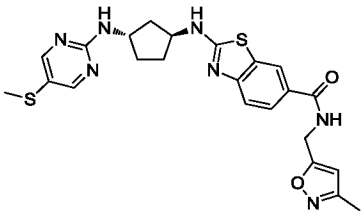
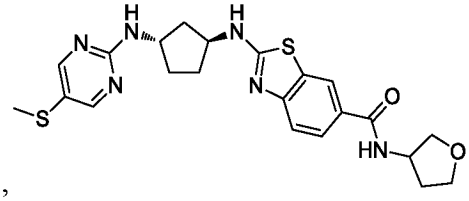
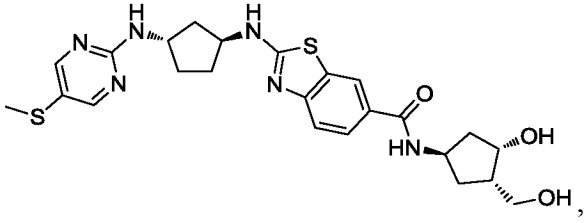
,

,

,

,

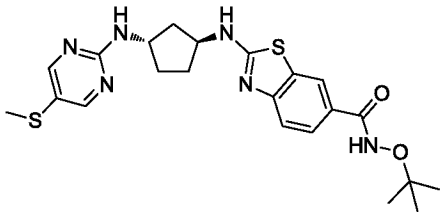
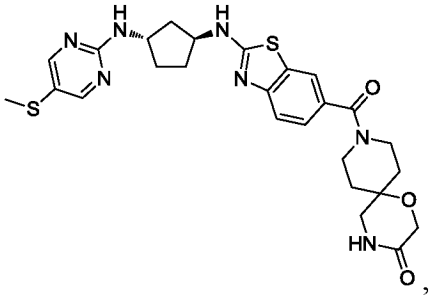
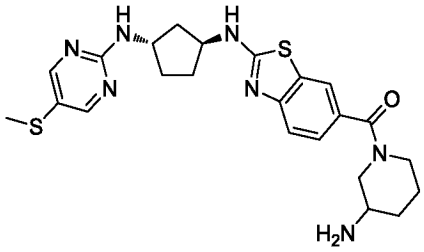
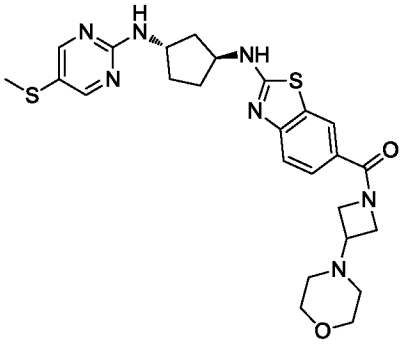
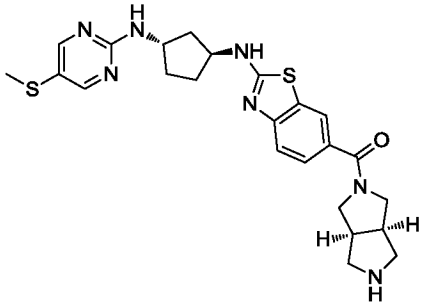
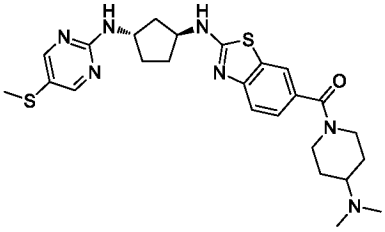
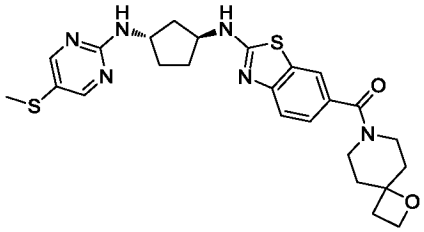
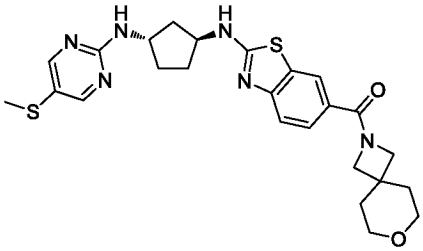
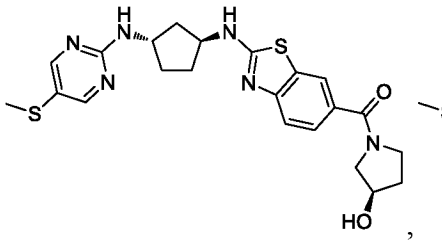
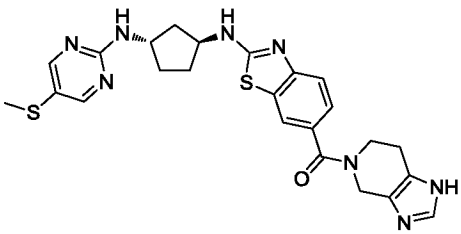
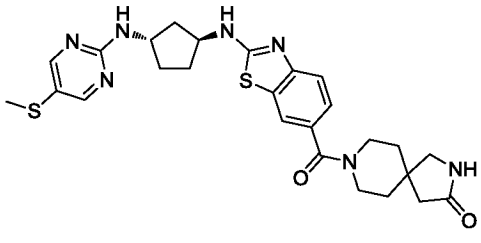
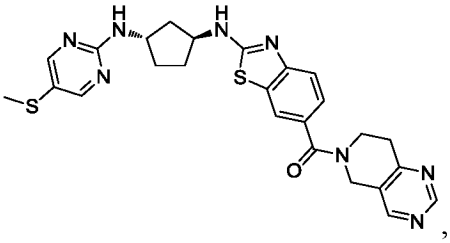

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

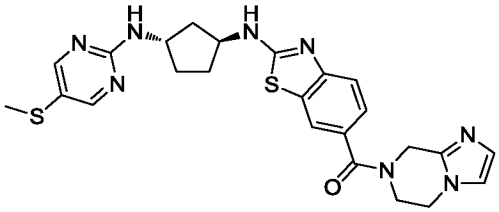
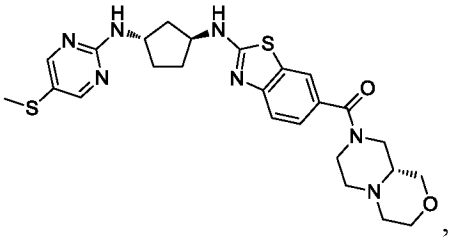
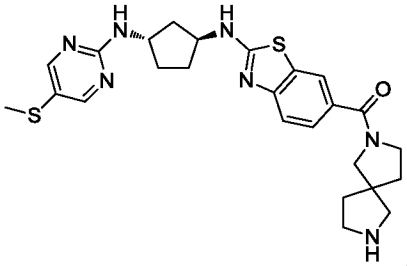
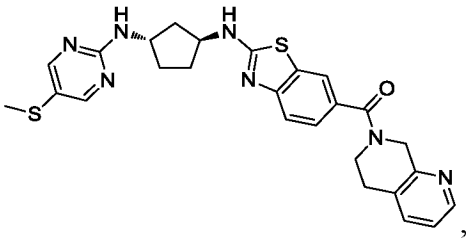
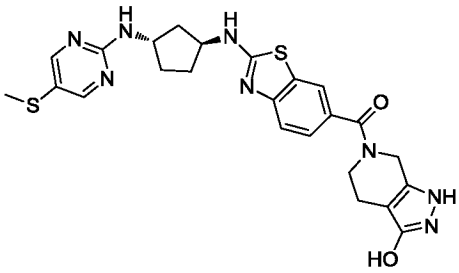
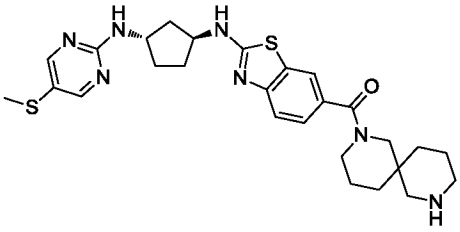
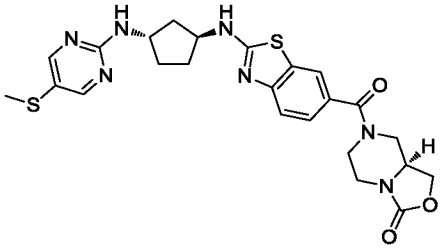
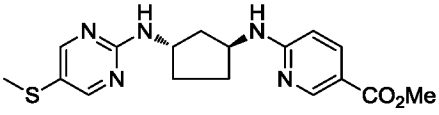
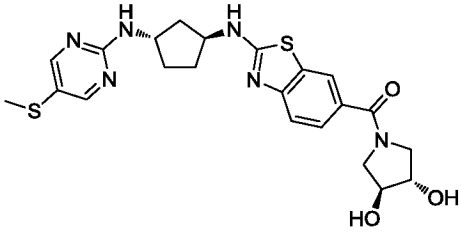
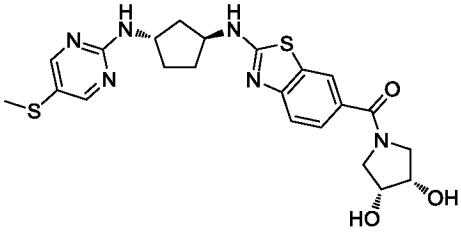
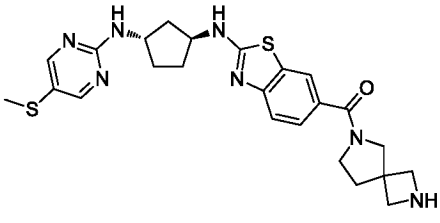
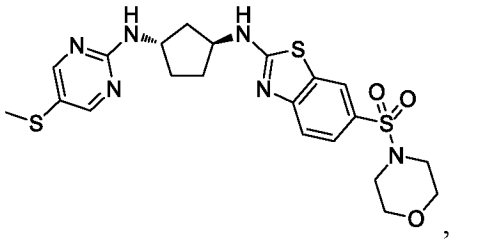
,

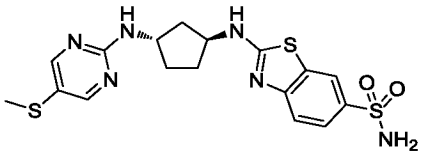
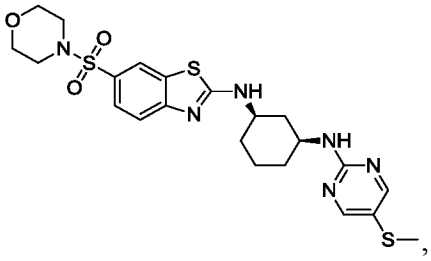
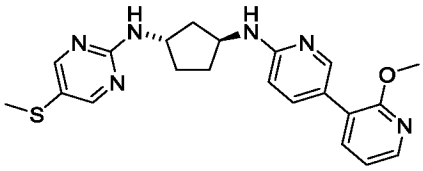
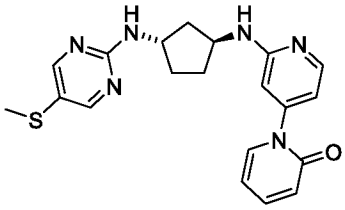
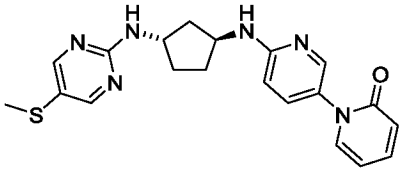
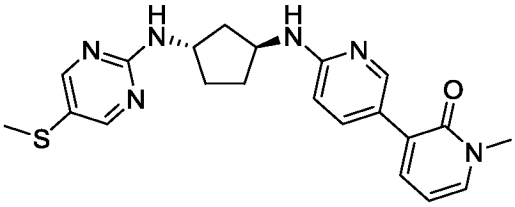
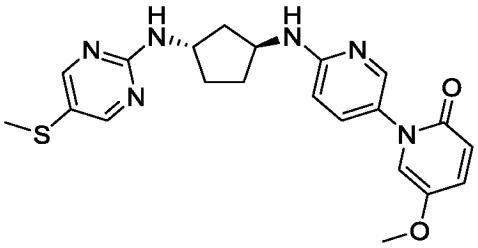
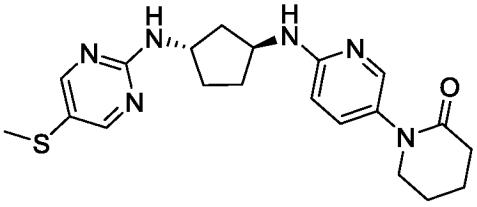
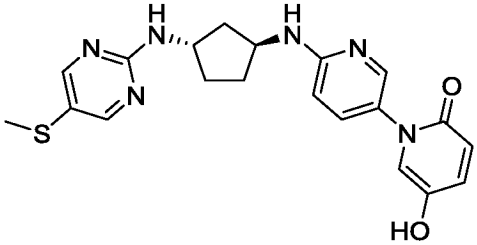
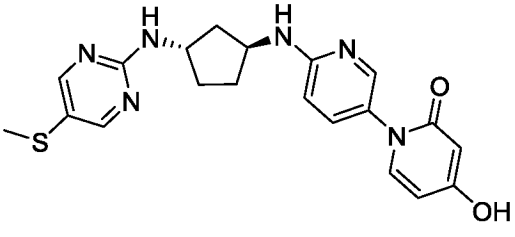
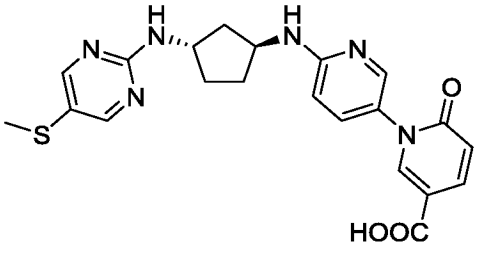
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

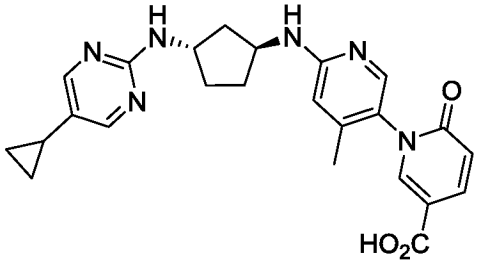
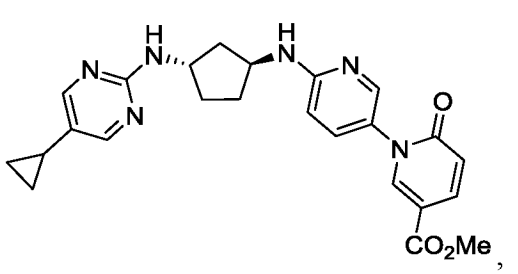

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

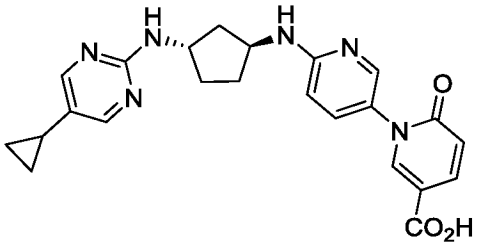
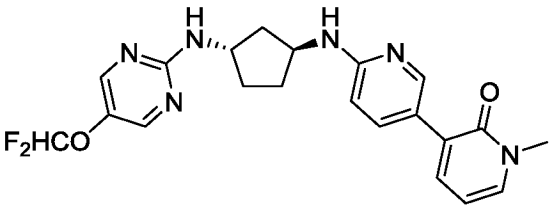
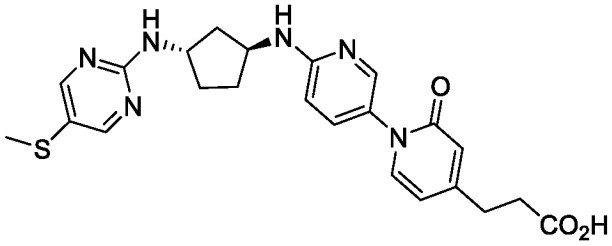
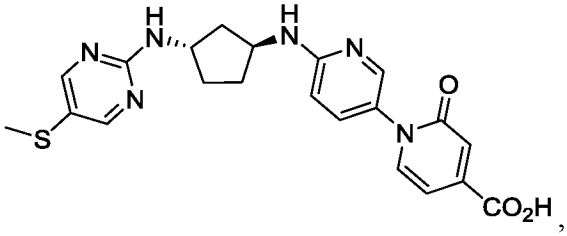
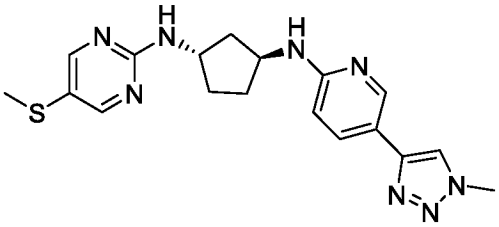
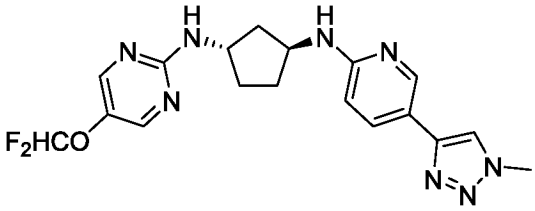
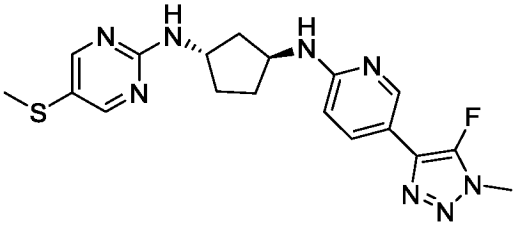
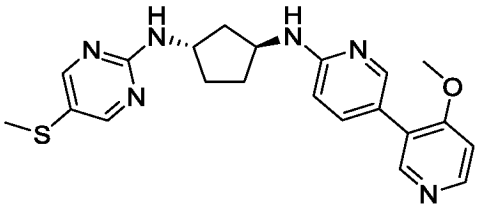
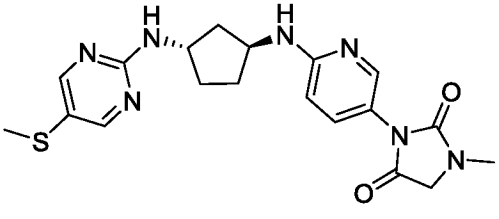
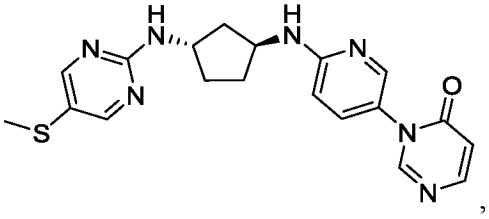
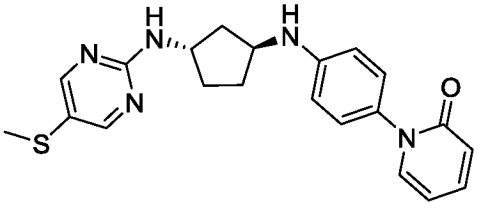
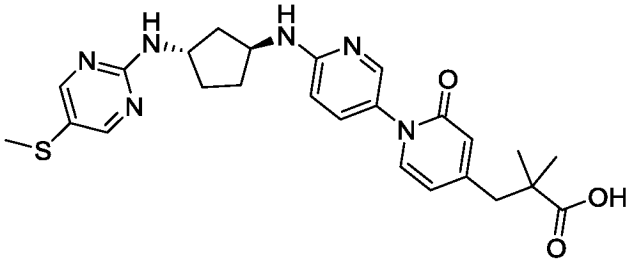

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

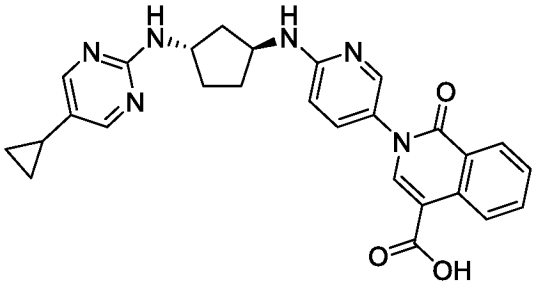
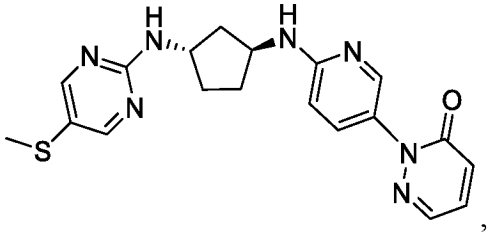
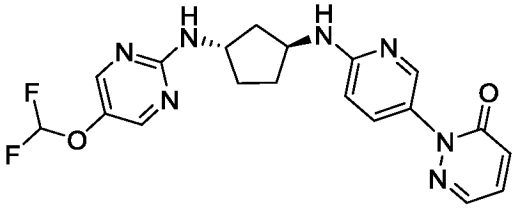
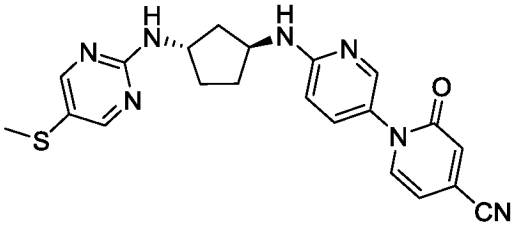
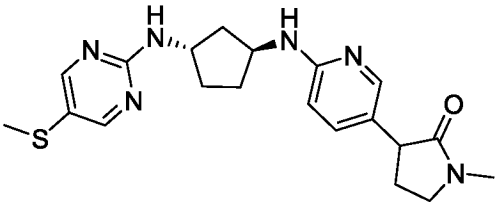
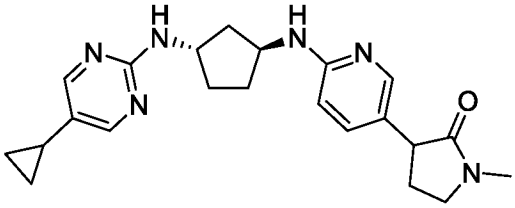
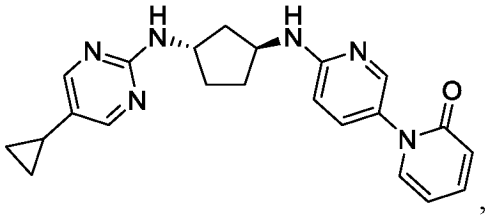
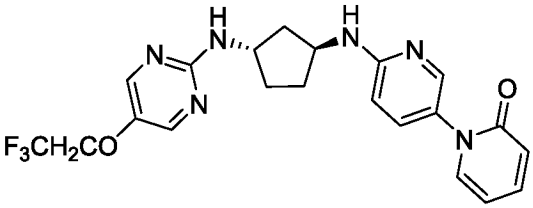
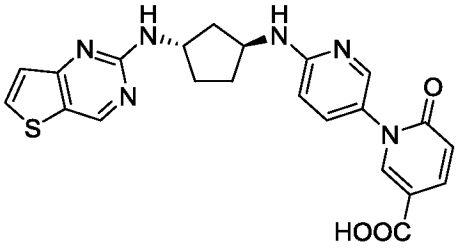
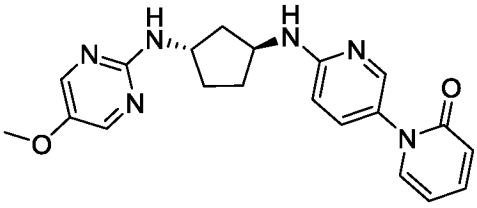
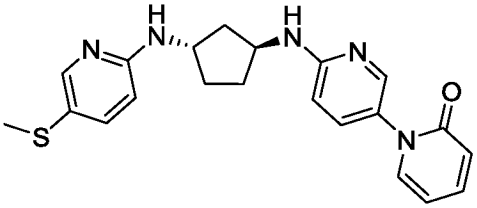
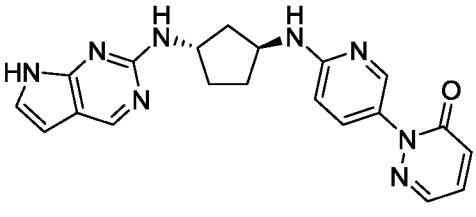
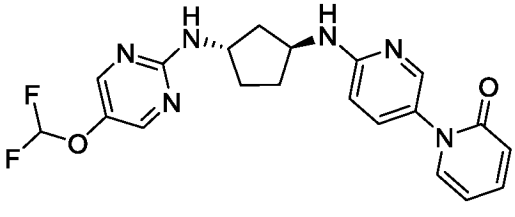
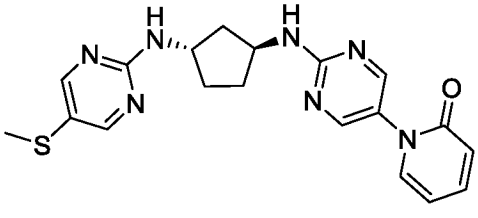

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

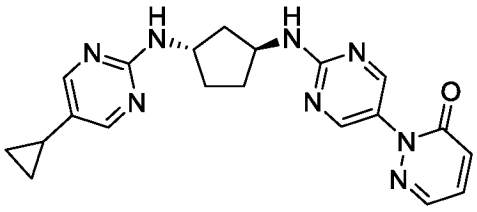
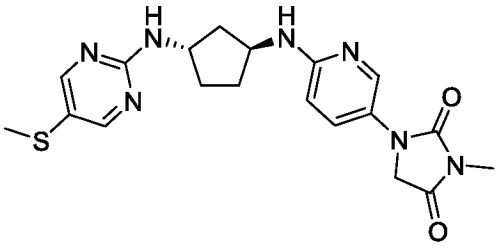
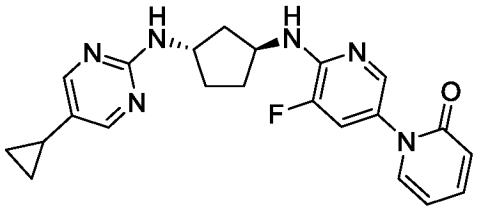
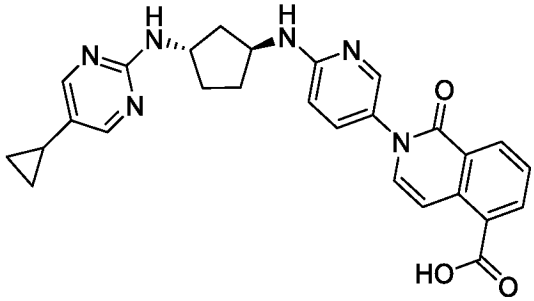
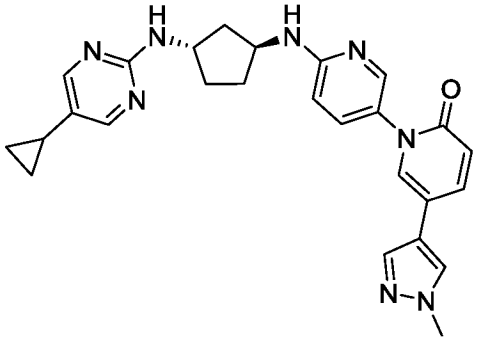
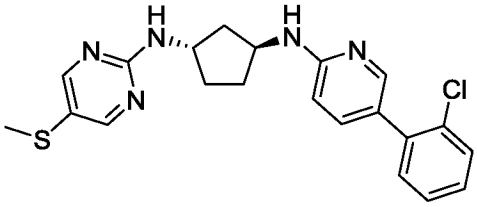
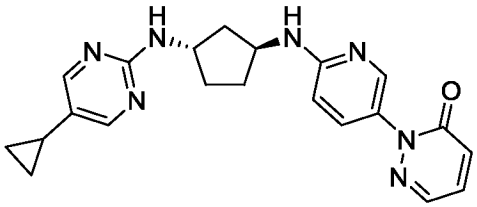
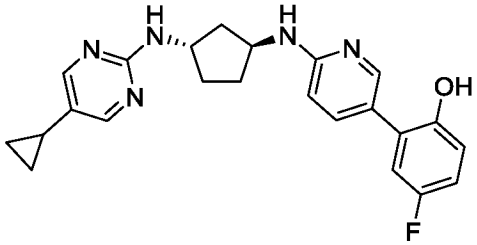
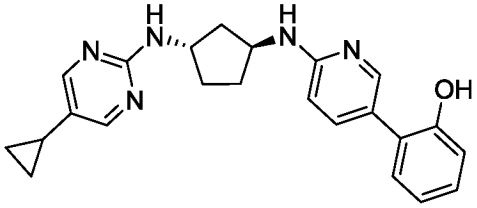
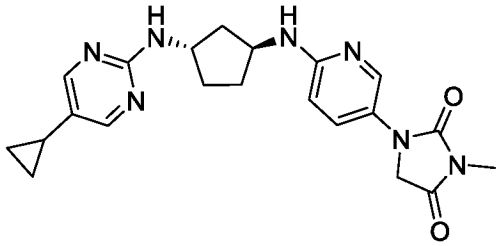
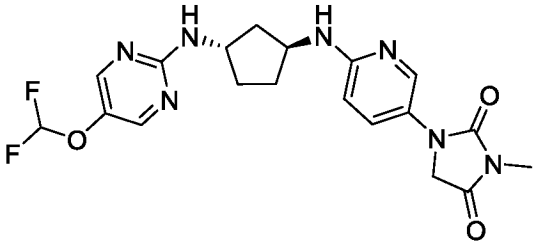
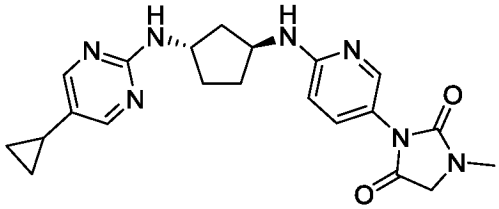

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

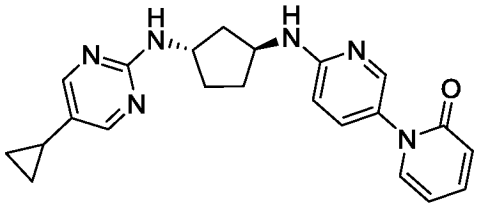
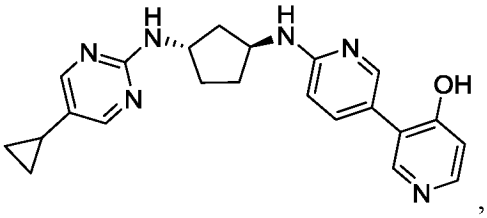
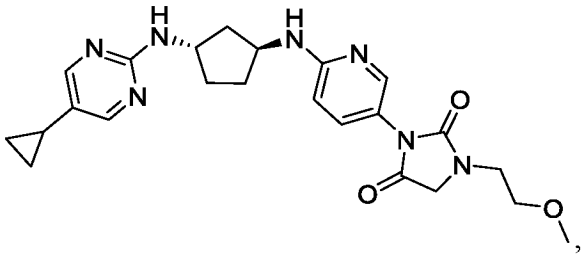
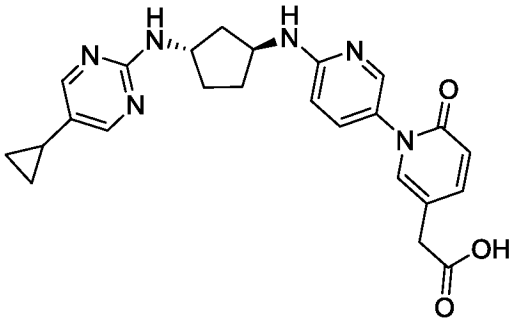
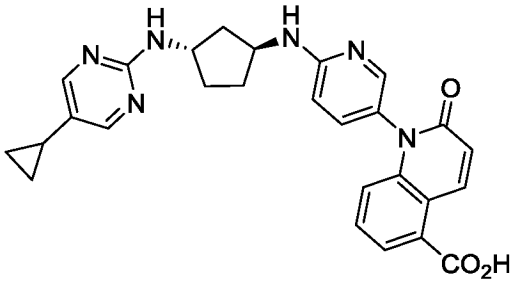
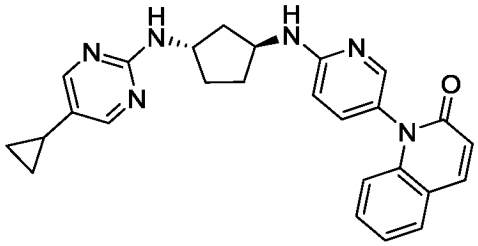
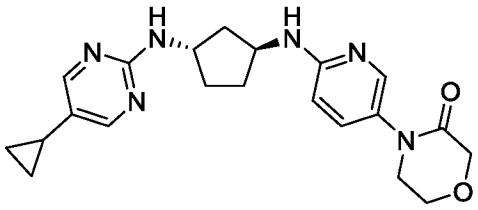
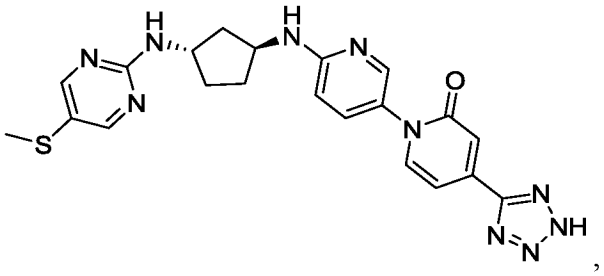
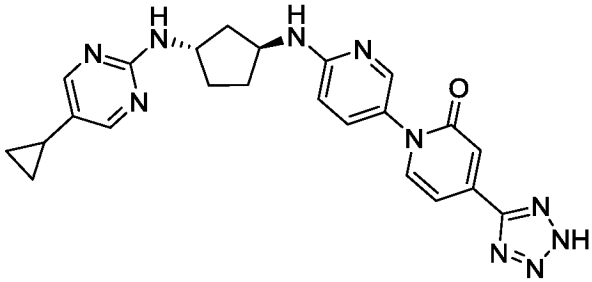
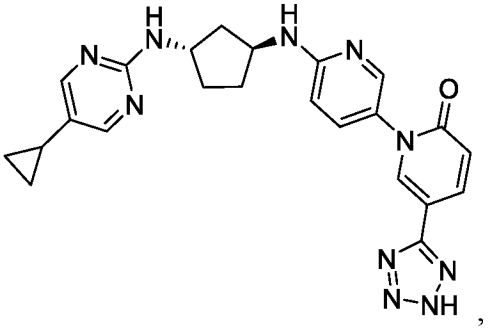
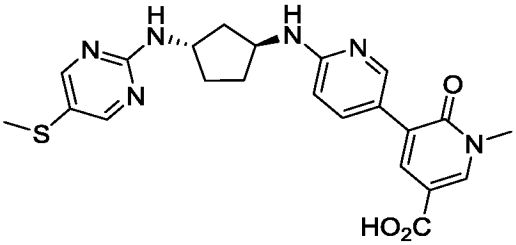
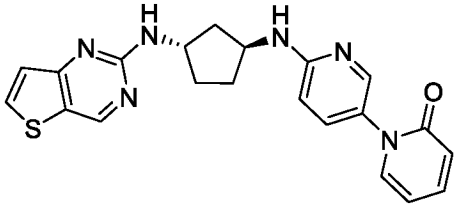
,

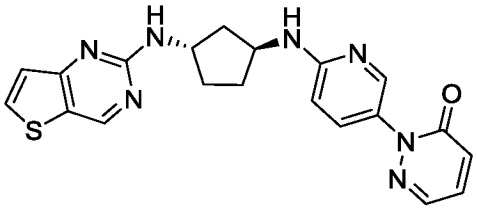
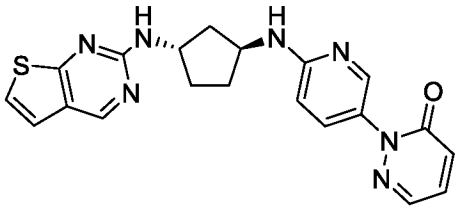
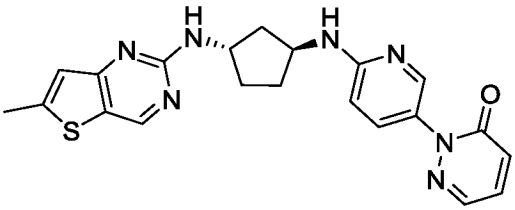
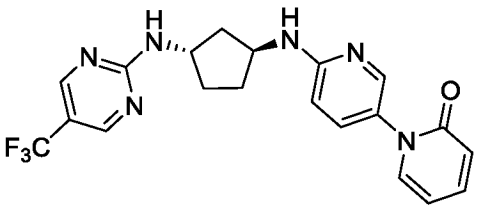
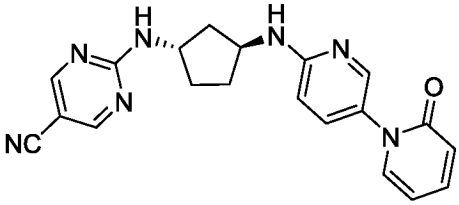
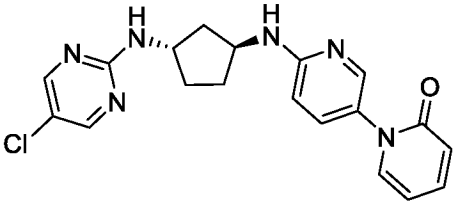
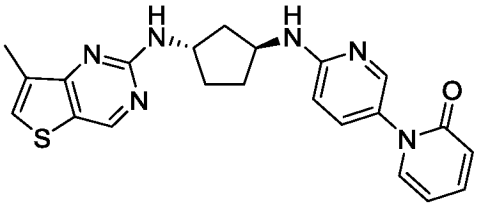
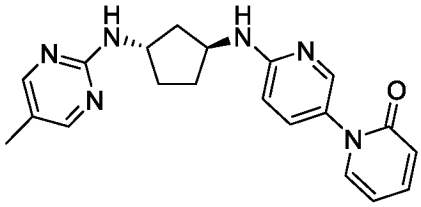
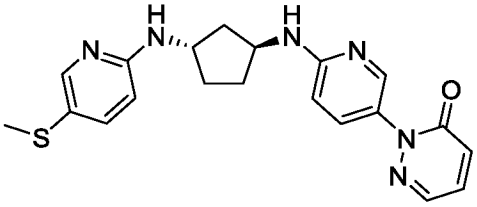
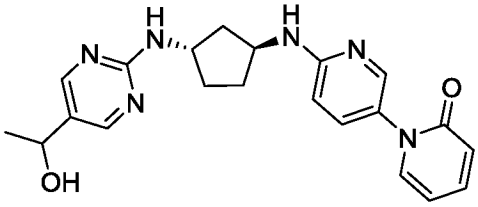
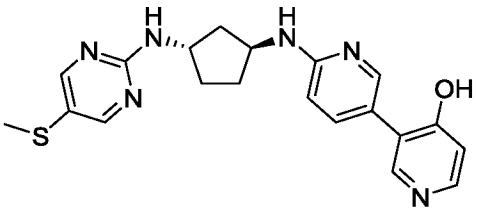
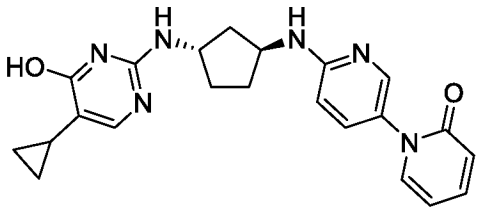
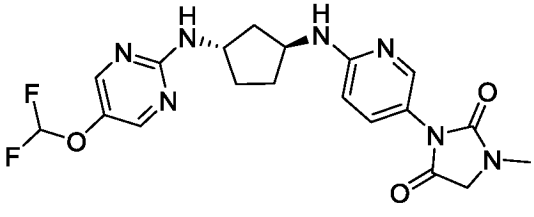
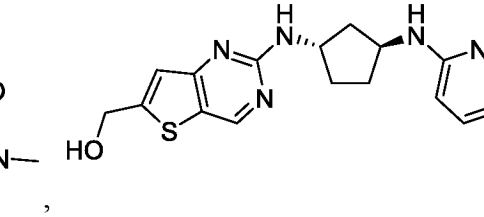
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

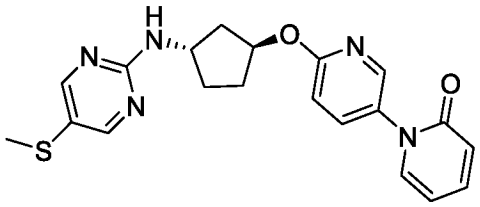
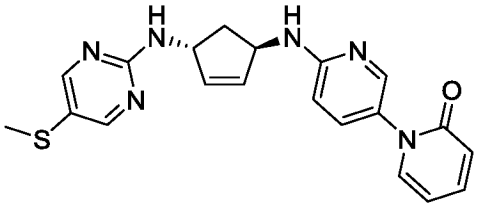
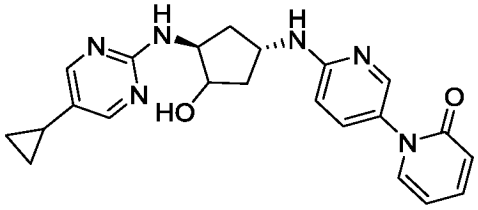
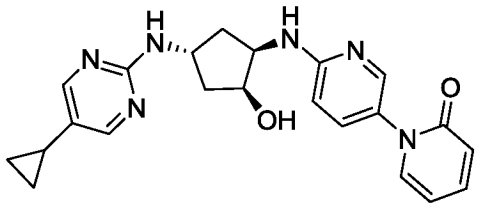
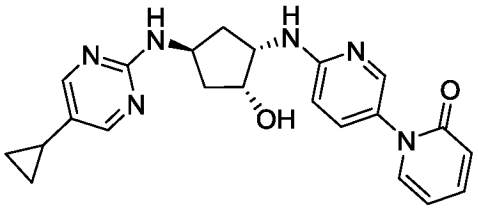
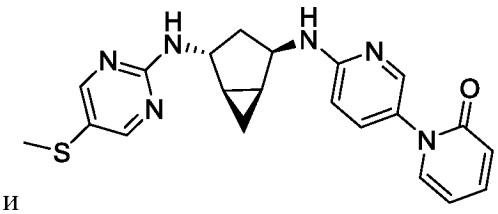

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

и

.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

54. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-52.

55. Способ по п. 54, где сердечно-сосудистое заболевание выбрано из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гиперлипопротеинемии, гипертриглицеридемии, дислипидемии, дислипопротеинемии, атеросклероза, стеатоза печени, метаболического синдрома и коронарной болезни сердца.

56. Способ по п. 54 или п. 55, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой семейную гиперхолестеринемию.

57. Способ по п. 54 или п. 55, где сердечно-сосудистое заболевание представляет собой аутосомно-доминантную гиперхолестеринемию.

58. Способ по любому из пп. 54-57, где уровень циркулирующего холестерина в сыворотке крови у субъекта снижается.

59. Способ по любому из пп. 54-58, где уровень циркулирующего LDL-холестерина в сыворотке крови у субъекта снижается.

60. Способ по любому из пп. 54-59, где уровень циркулирующего VLDL-холестерина в сыворотке крови у субъекта снижается.

61. Способ по любому из пп. 54-60, где уровень циркулирующих триглицеридов в сыворотке крови у субъекта снижается.

62. Способ по любому из пп. 54-61, где уровень циркулирующего липопротеина А в сыворотке крови у субъекта снижается.

63. Способ по любому из пп. 54-62, где у субъекта имеется атеросклероз.

64. Способ по любому из пп. 54-63, где образование атеросклеротических бляшек у субъекта снижается.

65. Способ по любому из пп. 54-64, где у субъекта имеется мутация с приобретением функции в гене *PCSK9*.

66. Способ по любому из пп. 54-65, дополнительно включающий совместное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

67. Способ по п. 66, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из алирокумаба, эволокумаба, бокоцизумаба, RG7652, LY3015014, mAb316P, берберина, кверцетина, эзетимиба, поликозанола, BMS-962476, аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, мевастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина.

68. Способ по п. 66, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из ингибитора HMG-CoA-редуктазы, ингибитора HMG-CoA-синтазы, ингибитора экспрессии гена HMG-CoA-редуктазы, ингибитора экспрессии гена HMG-CoA-синтазы, ингибитора секреции MTP/Apo B, ингибитора CETP, ингибитора абсорбции желчной кислоты, ингибитора абсорбции холестерина, ингибитора синтеза холестерина, ингибитора скваленсинтазы, ингибитора скваленэпоксидазы, ингибитора скваленциклазы,

комбинированного ингибитора скваленэпоксидазы/скваленциклазы, фибрата, ниацина, комбинации ниацина и ловастатина, ионообменной смолы, антиоксиданта, ингибитора ACAT, секвестранта желчных кислот и ингибитора трансляции PCSK9.

69. Способ лечения сепсиса или септического шока у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-52.

70. Способ по п. 69, дополнительно включающий совместное введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

71. Способ по п. 70, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из канамицина, амикацина, тобрамицина, дибекацина, гентамицина, сизомицина, нетилмицина, стрептомицина, неомицинов B, C и E, имипенума, меропенума, эртапенема, дорипенума, панипенума, биапенема, разупенума, тебипенума, ленапенума, томопенума, тиенпенума, ципрофлоксацина, гареноксацина, гатифлоксацина, гемифлоксацина, левофлоксацина, циноксацина, налидиксовой кислоты, моксифлоксацина, оксолиновой кислоты, пиромидовой кислоты, пипемидовой кислоты, розоксацина, эноксацина, флероксацина, ломефлоксацина, надифлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, руфлоксацина, балофлоксацина, грепафлоксацина, левофлоксацина, пазуфлоксацина, спарфлоксацина, темафлоксацина, тосуфлоксацина, клинафлоксацина, ситафлоксацина, тровафлоксацина, прулифлоксацина, делафлоксацина, JNJ-Q2, немоноксацина, забофлоксацина, доксициклина, тетрациклина, хлортетрациклина, окситетрациклина, демеклоциклина, лимециклина, меклоциклина, метациклина, миноциклина, ролитетрациклина, тигециклина, ампициллина, амоксициллина, аугментин, пиперациллина, тазобактама, хлорамфеникола и тикарциллина.