

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291454** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.15

(22) Дата подачи заявки  
2020.11.12

(51) Int. Cl. *C07D 277/52* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)  
*C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*A61K 31/427* (2006.01)

---

(54) **5-ЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИНОСУЛЬФОАМИДЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) 62/934,293

(32) 2019.11.12

(33) US

(86) PCT/US2020/060180

(87) WO 2021/097057 2021.05.20

(71) Заявитель:  
ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Ляо Цзюнькай, Мансон Марк, Гао  
Чжунли, Хёрлбат Грегори, Бальтзер  
Сильви, Виве Бертран, Фрид Брайан,  
Нестлер Ханс Петер, Йеоман Хелен,  
Мечин Ингрид, Смрчина Мартин, Ма  
Нина, Лебретон Сильвен, Хартунг  
Райан, Уайр Уильям, Тхурайратнам  
Сукантхيني (US)

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

---

(57) Изобретение относится к гетероарильным соединениям, их фармацевтически приемлемым солям и их фармацевтическим препаратам. В данном документе также описаны композиции и применение таких соединений в способах лечения заболеваний и состояний, опосредованных недостаточной активностью CFTR, в частности муковисцидоза.

---

**A1**

**202291454**

**202291454**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574359EA/081

### 5-ЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИНОСУЛЬФОАМИДЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ПЕРЕКРЕСНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В настоящей заявке испрашивается приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 62/934,293, поданной 12 ноября 2019 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Кистозный фиброз (CF), аутосомно-рецессивное заболевание, вызывается функциональной недостаточностью сАМР-активируемого хлоридного канала плазматической мембраны, муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), что может привести к повреждению легких, поджелудочной железы и других органов. Ген, кодирующий CFTR, был идентифицирован и секвенирован (см. Gregory, R. J. *et al.* (1990) *Nature* 347:382-386; Rich, D. P. *et al.* (1990) *Nature* 347:358-362; Riordan, J. R. *et al.* (1989) *Science* 245:1066-1073). CFTR, член суперсемейства АТР-связывающих кассет (ABC), состоит из двух шести трансмембранных доменов (MSD1 и MSD2), двух доменов связывания нуклеотидов (NBD1 и NBD2), регуляторной области (R) и четырех цитозольных петель (CL1-4). Как обычно, белок CFTR локализуется в основном в апикальной мембране эпителиальных клеток, где его функция заключается в проведении анионов, включая хлорид, бикарбонат и тиоцианат, в клетку и из нее. CFTR может играть регулируемую роль по сравнению с другими электролитными каналами, включая эпителиальный натриевый канал ENaC.

У больных муковисцидозом отсутствие или дисфункция CFTR приводит к дисфункции экзокринных желез и мультисистемному заболеванию, характеризующемуся панкреатической недостаточностью и нарушением всасывания, а также нарушением мукоцилиарного клиренса в легких, стазом слизистой оболочки, хронической легочной инфекцией и воспалением, снижением функции легких и в конечном итоге дыхательной недостаточностью.

Хотя в гене CFTR было идентифицировано более 1900 мутаций, детальное понимание того, как каждая мутация CFTR может влиять на функцию канала, известно только для подмножества. (Derichs, *European Respiratory Review*, 22:127, 58-65 (2013)). Наиболее частой мутацией CFTR является внутрирамочная делеция фенилаланина в остатке 508 ( $\Delta F508$ ) в первом домене связывания нуклеотидов (NBD1). Более 80% больных муковисцидозом имеют делецию остатка 508 по крайней мере в одном аллеле. Потеря этого ключевого фенилаланина делает домен CFTR NBD1 конформационно нестабильным при физиологической температуре и нарушает целостность междоменного интерфейса между NBD1 и вторым трансмембранным доменом CFTR (ICL4). Мутация  $\Delta F508$  вызывает продукцию белка CFTR с неправильной укладкой, который вместо перемещения на плазматическую мембрану вместо этого сохраняется в эндоплазматическом ретикулуме и

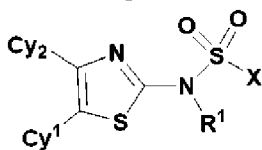
становится мишенью для деградации убиквитин-протеасомной системой.

Потеря функционального канала CFTR на плазматической мембране нарушает ионный гомеостаз и гидратацию поверхности дыхательных путей, что приводит к снижению функции легких. Уменьшенный объем перилиарной жидкости и повышенная вязкость слизи препятствуют мукоцилиарному клиренсу, что приводит к хронической инфекции и воспалению. В легких потеря CFTR-функции приводит к многочисленным физиологическим эффектам после изменения проводимости анионов, что приводит к дисфункции дополнительных органов, таких как поджелудочная железа, кишечник и желчный пузырь.

Руководствуясь, частично, исследованиями механистических аспектов неправильной укладки и дисфункции CFTR, были идентифицированы низкомолекулярные модуляторы CFTR, которые могут усиливать функцию канала CFTR. Несмотря на идентификацию соединений, которые модулируют CFTR, лекарства от этого смертельного заболевания не существует, и необходима идентификация новых соединений и новых методов терапии, а также новых методов лечения или уменьшения тяжести муковисцидоза и других состояний и заболеваний, опосредованных CFTR у пациента.

### Сущность изобретения

В некоторых аспектах настоящая заявка направлена на соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$X$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^2$ ;

$Cy^1$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^3$ ;

$Cy^2$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 1-3 заместителями  $R^4$ ;

каждый  $R^2$  представляет собой независимо гидроксил, галоген,  $-NH_2$ , нитро,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $-C(O)NH_2$ ,  $-N(R^a)(R^5)$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^5$ ,  $-N(R^a)SO_2-R^5$ ,  $-SO_2-R^5$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^5)$ ,  $-S(O)-R^5$ ,  $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$  или  $-P(O)(R^5)_2$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$

9 циклоалкил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой независимо галоген, C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>1-8</sub> алкенил, C<sub>1-8</sub> алкокси, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкокси, C<sub>3-9</sub> циклоалкил, C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-9</sub> циклоалкил, C<sub>1-4</sub> алкокси-C<sub>3-9</sub> циклоалкил, C<sub>3-9</sub> циклоалкокси, C<sub>3-9</sub> циклоалкенил, 5-6 членный арил, аралкил, аралкокси, 5-6 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, -C(O)-R<sup>7</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(R<sup>7</sup>) или -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>8</sup>), где каждый C<sub>3-9</sub> циклоалкил, C<sub>3-9</sub> циклоалкокси, C<sub>1-8</sub> галогеналкокси, C<sub>1-8</sub> алкокси, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный арил, 5-6 членный гетероарил, циклоалкенил, C<sub>1-4</sub> алкил-C<sub>3-9</sub> циклоалкил или C<sub>1-4</sub> алкокси-C<sub>3-9</sub> циклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>4</sup> представляет собой независимо галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый 4-10 членный гетероциклоалкил может быть дополнительно замещенным 0-3 R<sup>b</sup>;

каждый R<sup>5</sup> представляет собой независимо C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-9</sub> циклоалкил, гидроксил, -SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкил или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-9</sub> циклоалкил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями R<sup>6</sup>;

каждый R<sup>6</sup> представляет собой независимо гидроксил, -NH<sub>2</sub>, галоген, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -CO<sub>2</sub>H или -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> алкил);

каждый R<sup>7</sup> представляет собой независимо галоген, C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> алкокси, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкокси, C<sub>1-5</sub> галогеналкенил, C<sub>3-7</sub> циклоалкил, гидроксил, 5-6 членный арил, аралкил, аралкокси, -C(O)-O-C<sub>1-4</sub> алкил, -C(O)N(R<sup>a</sup>)(C<sub>1-4</sub> алкил), 5-6 членный гетероарил или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый C<sub>3-7</sub> циклоалкил, 5-6 членный арил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями R<sup>8</sup>;

каждый R<sup>8</sup> представляет собой независимо галоген, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкокси, C(O)-C<sub>1-4</sub> алкил или C(O)N(R<sup>a</sup>)(C<sub>1-4</sub> алкил);

каждый R<sup>a</sup> представляет собой независимо H или C<sub>1-6</sub> алкил; и

каждый R<sup>b</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

где

а) если Cy<sup>1</sup> представляет собой фенил и имеет 3 заместителя R<sup>3</sup>, тогда каждый R<sup>3</sup> не является метокси;

б) если X и Cy<sup>2</sup> каждый представляет собой фенил, то каждый R<sup>2</sup> и R<sup>4</sup> не является метилом;

с) R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> не являются одновременно трет-бутилом или одновременно метокси;

д) если Cy<sup>1</sup> и Cy<sup>2</sup> представляют собой моно-замещенный фенил, то X не является тиенилом; и

е) если Cy<sup>1</sup> и Cy<sup>2</sup> представляют собой моно-замещенный фенил, то R<sup>2</sup> не является OH, R<sup>3</sup> не является Cl и R<sup>4</sup> не является OMe.

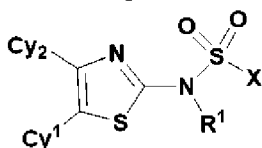
В настоящем документе описаны способы лечения недостаточной активности CFTR, посредством чего лечат заболевание или состояние, опосредованное недостаточной активностью CFTR. Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, кистозный фиброз, врожденное двустороннее отсутствие семявыводящих протоков (CBAVD), острый, рецидивирующий или хронический панкреатит, диссеминированный бронхоэктаз, астму, аллергический аспергиллез легких, врожденную пневмонию, кишечную мальабсорбцию, целиакию, полипоз носа, нетуберкулезную микобактериальную инфекцию, панкреатическую стеаторею, атрезию кишечника, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), хронический синусит, болезнь сухого глаза, дефицит протеина С, абеталипопротеинемию, лизосомную болезнь накопления, хиломикронемия I типа, легкую болезнь легких, дефицит процессинга липидов, наследственный ангионевротический отек I типа, коагуляцию-фибринолиз, наследственный гемохроматоз, метаболический синдром, связанный с CFTR, хронический бронхит, запор, недостаточность поджелудочной железы, наследственную эмфизему и синдром Шегрена. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой кистозный фиброз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, подходящую для применения у субъекта при лечении или профилактике заболеваний и состояний, связанных с недостаточной активностью CFTR, содержащую эффективное количество любого из соединений, описанных в настоящем документе (например, соединение изобретения, такое как соединение формулы (I)), и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть использованы для лечения или профилактики состояния или заболевания, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе предложена комбинированная терапия соединениями формулы (I) с CFTR-активными агентами, которая может усилить терапевтическую пользу по сравнению с возможностью только первичной терапии.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В некоторых аспектах настоящая заявка направлена на соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль

где:

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

X представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями R<sup>2</sup>;

Cy<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный

гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^3$ ;

$Su^2$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 1-3 заместителями  $R^4$ ;

каждый  $R^2$  представляет собой независимо гидроксил, галоген,  $-NH_2$ , нитро,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $-C(O)NH_2$ ,  $-N(R^a)(R^5)$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^5$ ,  $-N(R^a)SO_2-R^5$ ,  $-SO_2-R^5$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^5)$ ,  $-S(O)-R^5$ ,  $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$  или  $-P(O)(R^5)_2$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^5$ ;

каждый  $R^3$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{1-8}$  алкенил,  $C_{1-8}$  алкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $C_{3-9}$  циклоалкенил, 5-6 членный арил, аралкил, аралкокси, 5-6 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $-C(O)-R^7$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^7)$  или  $-N(R^a)(R^8)$ , где каждый  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{1-8}$  алкокси, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный арил, 5-6 членный гетероарил, циклоалкенил,  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил или  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^7$ ;

каждый  $R^4$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $N(R^a)_2$  или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый 4-10 членный гетероциклоалкил может быть дополнительно замещенным 0-3  $R^b$ ;

каждый  $R^5$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил, гидроксил,  $-SO_2-R^6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2-C_{1-4}$  алкил или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  представляет собой независимо гидроксил,  $-NH_2$ , галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $-CO_2H$  или  $-CO_2-(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R^7$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  алкокси,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{1-5}$  галогеналкокси,  $C_{1-5}$  галогеналкенил,  $C_{3-7}$  циклоалкил, гидроксил, 5-6 членный арил, аралкил, аралкокси,  $-C(O)-O-C_{1-4}$  алкил,  $-C(O)N(R^a)(C_{1-4}$  алкил), 5-6 членный гетероарил или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый  $C_{3-7}$  циклоалкил, 5-6 членный арил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^8$ ;

каждый  $R^8$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C(O)-C_{1-4}$  алкил или  $C(O)N(R^a)(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R^a$  представляет собой независимо H или  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^b$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

где

а) если  $Cy^1$  представляет собой фенил и имеет 3 заместителя  $R^3$ , тогда каждый  $R^3$  не является метокси;

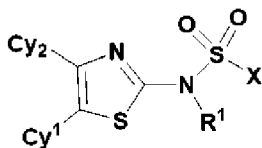
б) если  $X$  и  $Cy^2$  каждый представляет собой фенил, то  $R^2$  и  $R^4$  каждый не является метилом;

с)  $R^3$  и  $R^4$  не являются одновременно трет-бутилом или одновременно метокси;

д) когда  $Cy^1$  и  $Cy^2$  представляют собой монозамещенный фенил, тогда  $X$  не является тиенилом; и

е) если  $Cy^1$  и  $Cy^2$  представляют собой монозамещенный фенил, то  $R^2$  не является ОН,  $R^3$  не является Cl и  $R^4$  не является ОМе.

В настоящем документе описаны соединения Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

$R^1$  представляет собой водород;

$X$  представляет собой 5-6 членный арил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^2$ ;

$Cy^1$  представляет собой 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^3$ ;

$Cy^2$  представляет собой 5-6 членный арил, который является замещенным 1-3 заместителями  $R^4$ ;

каждый  $R^2$  представляет собой независимо галоген,  $-NH_2$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкокси, 5-6 членный гетероарил,  $-N(R^a)(R^5)$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^5$ ,  $-SO-R^5$  или  $-SO_2-R^5$ ;

каждый  $R^3$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{1-8}$  алкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси, или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{1-8}$  алкокси, и 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^7$ ;

каждый  $R^4$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси, или  $C_{1-6}$  галогеналкил;

каждый  $R^5$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил, гидроксил, или  $-CO_2H$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил, или  $C_{3-9}$  циклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил,  $-CO_2H$  или  $-CO_2-(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R^7$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкил, и гидроксил; и





(например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-P(O)(R^5)_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^5$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)SO_2R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-SO_2R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^5$  представляет собой  $-NH_2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой фенил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, где  $R^2$  представляет собой гетероарил (например, 1-пиразолил или 5-пиразолил) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероарил (например, 1-пиразолил или 5-пиразолил) замещенный 0 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)(R^5)$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил или 1,1,1-трифторизопропил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-тетрагидрофуранил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-тетрагидрофуранил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклобутил или циклопентил) дополнительно замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклобутил или циклопентил) дополнительно замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклобутил или циклопентил) дополнительно замещенный 1 экземпляром  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой  $-CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой  $-C(O)_2-C_{1-4}$  алкил (например,  $-CO_2Me$  или  $-CO_2Et$ ). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$

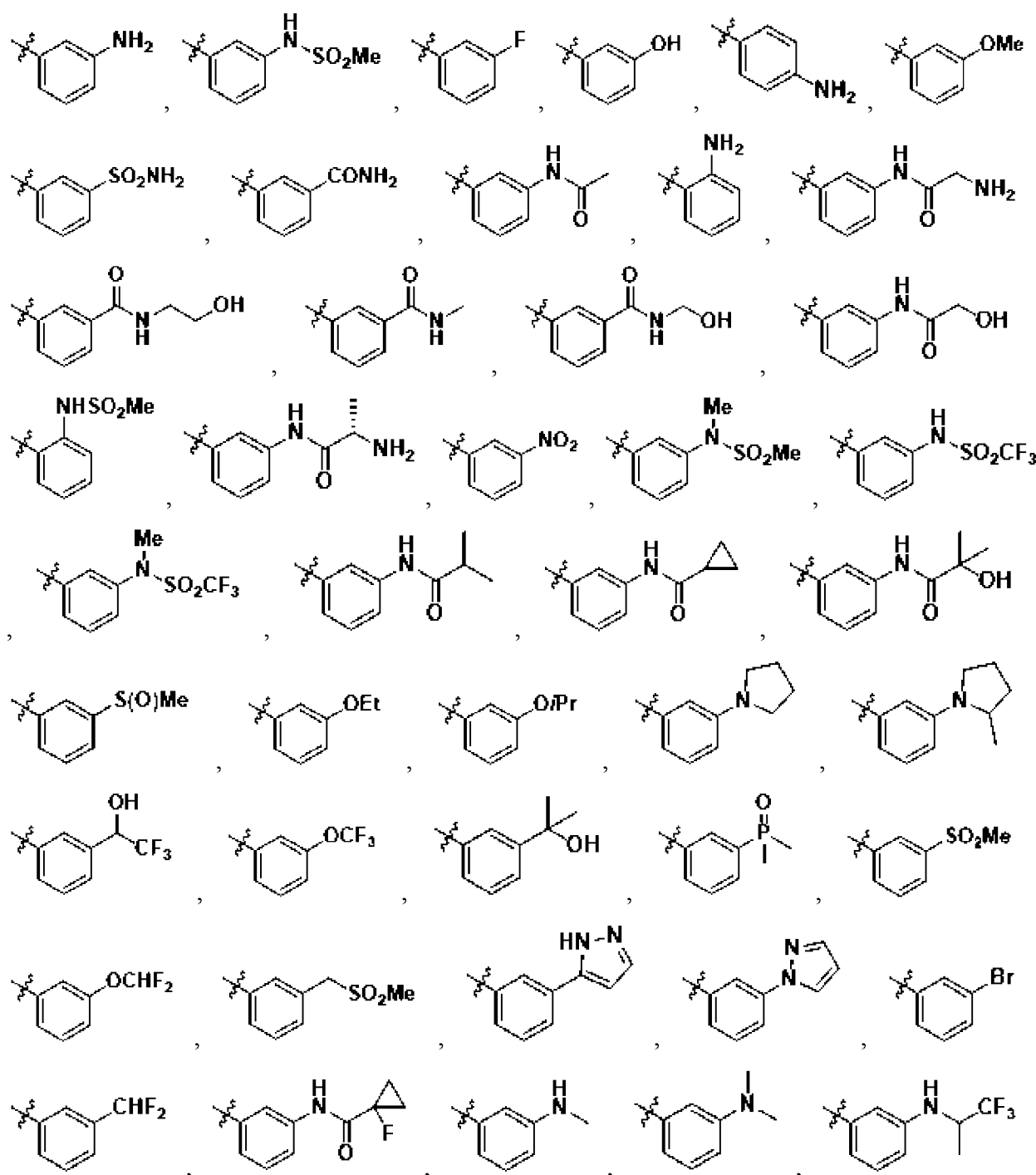
представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклобутил или циклопентил) дополнительно замещенный 2 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, 1 экземпляр  $R^6$  представляет собой гидроксил и другой экземпляр представляет собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил).

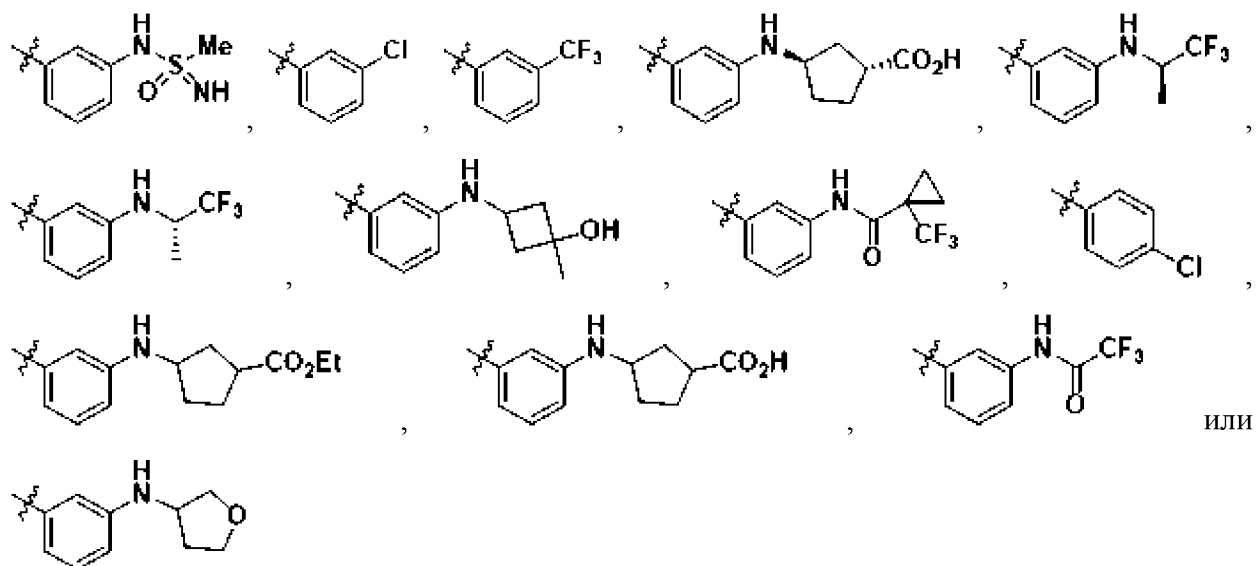
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой фенил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)C(O)-R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил, этил или изопропил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил, этил или изопропил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил, этил или изопропил) замещенный 1 экземпляром  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил) замещенный 1 экземпляром  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 1 экземпляром  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-C(O)-N(R^a)(R^5)$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил)

замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил) замещенный 1 экземпляром  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)S(O)(NH)R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ .

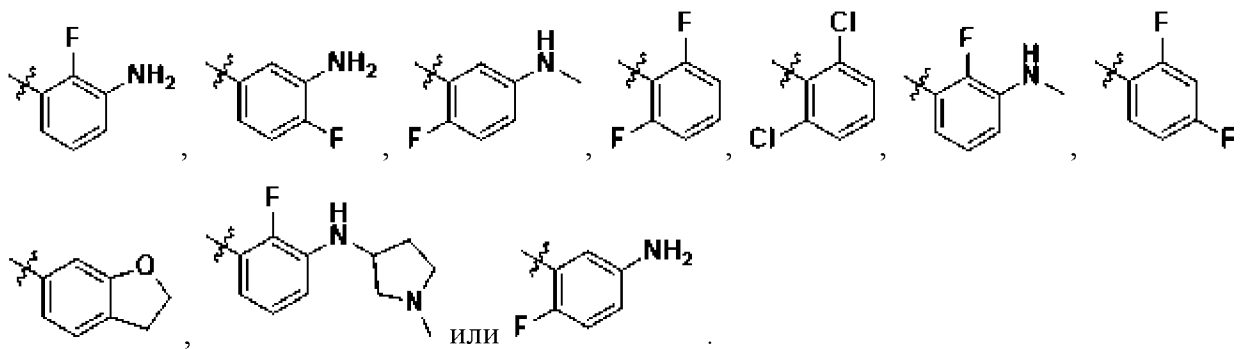
В некоторых вариантах осуществления изобретения, где X представляет собой



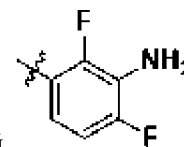


В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой фенил замещенный 2 заместителями R<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R<sup>2</sup> представляет собой галоген (например, фтор или хлор). В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R<sup>2</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R<sup>2</sup> представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R<sup>2</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> и один R<sup>2</sup> представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) и другой R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил (например, дифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один R<sup>2</sup> представляет собой галоген (например, фтор) и другой R<sup>2</sup> представляет собой -N(R<sup>a</sup>)(R<sup>5</sup>) (например, -NHMe). В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкил (например, циклопентил) дополнительно замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкил (например, циклопентил) дополнительно замещенный 1 экземпляром R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-пирролидинил) дополнительно замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-пирролидинил) дополнительно замещенный 1 экземпляром R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой фенил замещенный 3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, два  $R^2$  представляют собой галоген (например, фтор) и остальной  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ .



В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 5-6 членный гетероарил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X является выбранным из пиридинила, пиразолила, изоксазолила, пиразолила, индолила, тиазолила, тиофенила или фуранила, замещенного 0-3 заместителями  $R^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 2-пиридинил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 2-пиридинил замещенный 0 заместителями  $R^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 2-пиридинил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, где  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой галоген (например, фтор или хлор). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси или изопропокси) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси) замещенный 0 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси, этокси или изопропокси) замещенный 1 экземпляром  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил или циклобутил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил или циклобутил) замещенный 1 экземпляром  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил или циклобутил) замещенный 2 заместителями

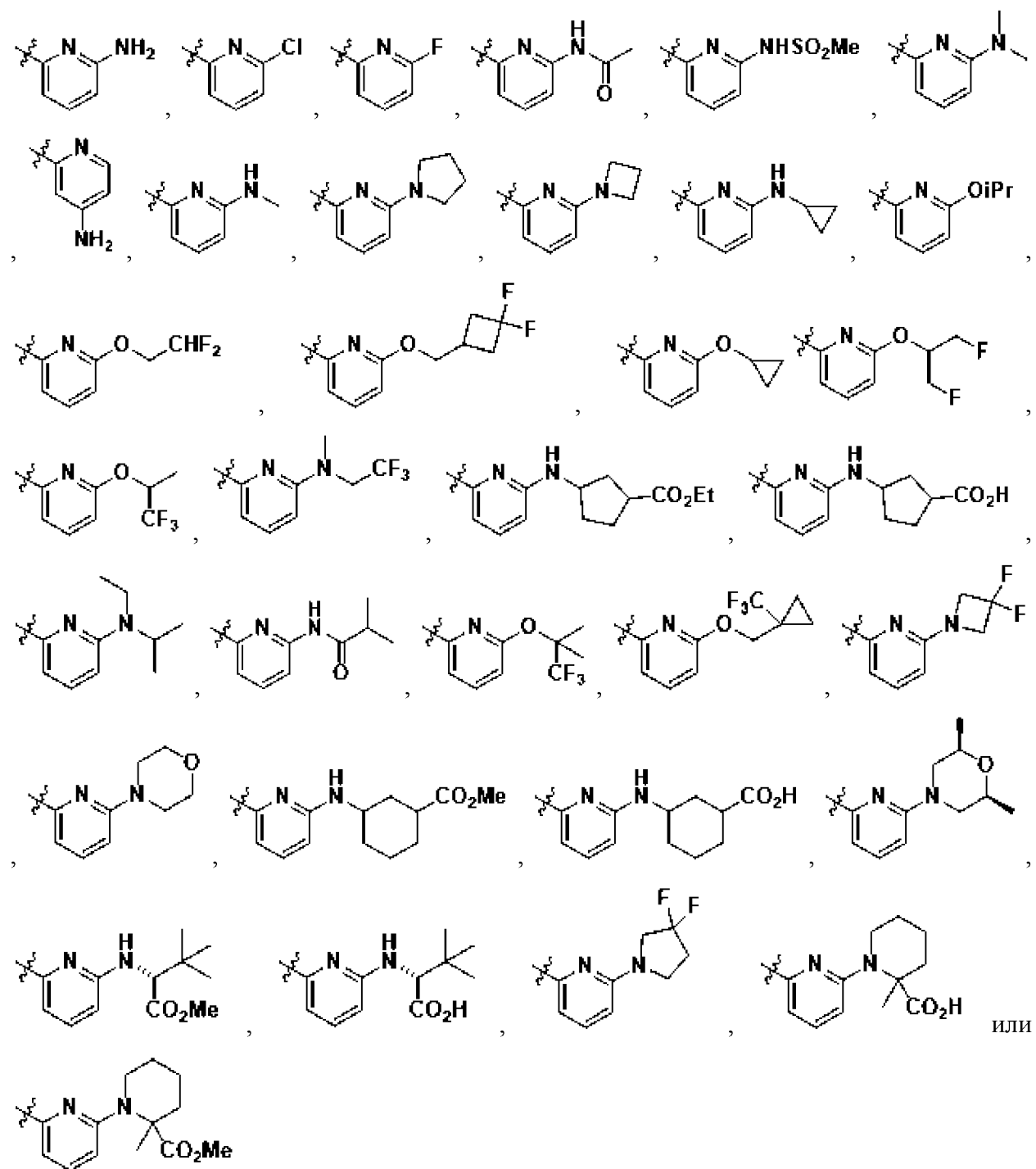


с собой H и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил (например, 1,1,1-трифторизопропил) замещенный 0 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил (например, 2,2,2-трифторэтил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил (например, 2,2,2-трифторэтил) замещенный 0 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкокси (например, циклопропокси) замещенный 0 заместителями R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкокси (например, трифторметил, 2,2-дифторэтил, 1,1,1-трифторизопропил, 1,1,1-трифтор-трет-бутил или 1,3-дифторизопропил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкил (например, циклопентил или циклогексил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкил (например, циклопентил или циклогексил) замещенный 1 экземпляром R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>H. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил) замещенный 0 заместителями R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил) замещенный 2 заместителями R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба экземпляра R<sup>5</sup> представляют собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба экземпляра R<sup>5</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба экземпляра R<sup>5</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) замещенный 0 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>H и другой экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) дополнительно замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>H и другой экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) дополнительно замещенный 0 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкил (например, -CO<sub>2</sub>Me) и другой экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил) дополнительно замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один экземпляр R<sup>5</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкил (например, -CO<sub>2</sub>Me) и другой экземпляр R<sup>5</sup>

представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) дополнительно замещенный 0 заместителями  $R^6$ .

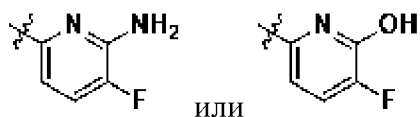
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой



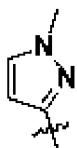
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 2-пиридирил замещенный 2 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$  и другой представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^2$  представляет собой гидроксил и другой представляет собой галоген (например, фтор).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой





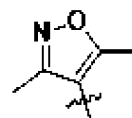
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-пиразолил замещенный 0-3 заместителями  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-пиразолил замещенный 0 заместителями  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-пиразолил замещенный 1 экземпляром  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления



изобретения, X представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-изоксазолил замещенный 0-3 заместителями  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-изоксазолил замещенный 0 заместителями  $\text{R}^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-изоксазолил замещенный 2 заместителями  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый  $\text{R}^2$  представляет собой независимо  $\text{C}_{1-6}$  алкил (например, метил). В

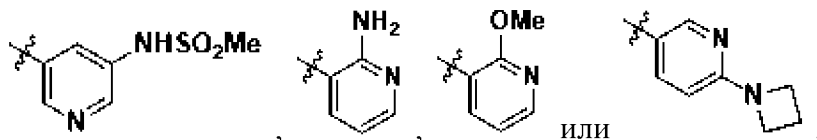


некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-пиридилил замещенный 0-3 заместителями  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-пиридилил замещенный 0 заместителями  $\text{R}^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-пиридилил замещенный 1 экземпляром  $\text{R}^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой  $-\text{NH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкокси (например, метокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2-\text{R}^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^a$  представляет собой H и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $\text{R}^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^a$  представляет собой H и  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0 заместителями  $\text{R}^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-оксетанил) замещенный 0-3 заместителями  $\text{R}^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-оксетанил) замещенный 0 заместителями  $\text{R}^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $\text{R}^2$  представляет собой N-оксетанил замещенный 0 заместителями  $\text{R}^5$ .

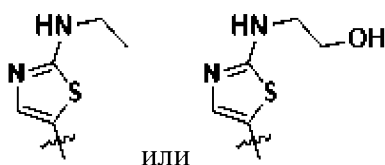
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой



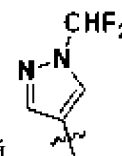
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 5-тиазолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 5-тиазолил замещенный 0 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 5-тиазолил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой галоген (например, хлор). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)(R^5)$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-NHEt$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил замещенный 1 экземпляром  $R^6$  (например, метил или этил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^6$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой



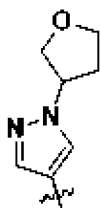
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиразолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиразолил замещенный 0 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиразолил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, дифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-тетрагидрофуранил) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-тетрагидрофуранил) замещенный 0 заместителями  $R^5$ .



В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой

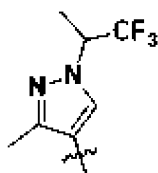


или

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиразолил замещенный 2 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый  $R^2$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и другой  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, 1,1,1-трифторизопропил).



В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой



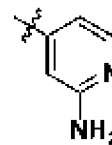
или

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 6-индолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 6-индолил замещенный 0 заместителями  $R^2$ .

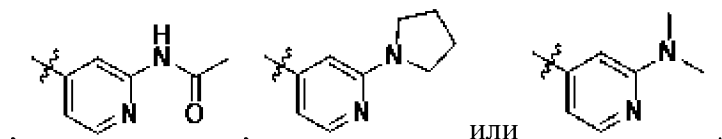
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиридилил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиридилил замещенный 0 заместителями  $R^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиридилил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)(R^5)$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)C(O)-R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ . В

некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0 заместителями  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0 заместителями  $R^5$ .



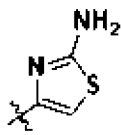
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-пиридинил замещенный 2 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$  и другой  $R^2$  представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-тиазолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-тиазолил замещенный 0 заместителями  $R^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 4-тиазолил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления

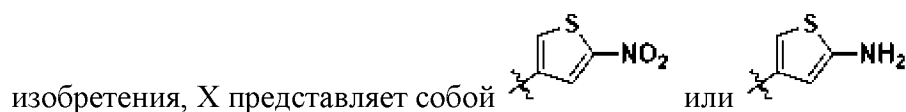


изобретения, X представляет собой

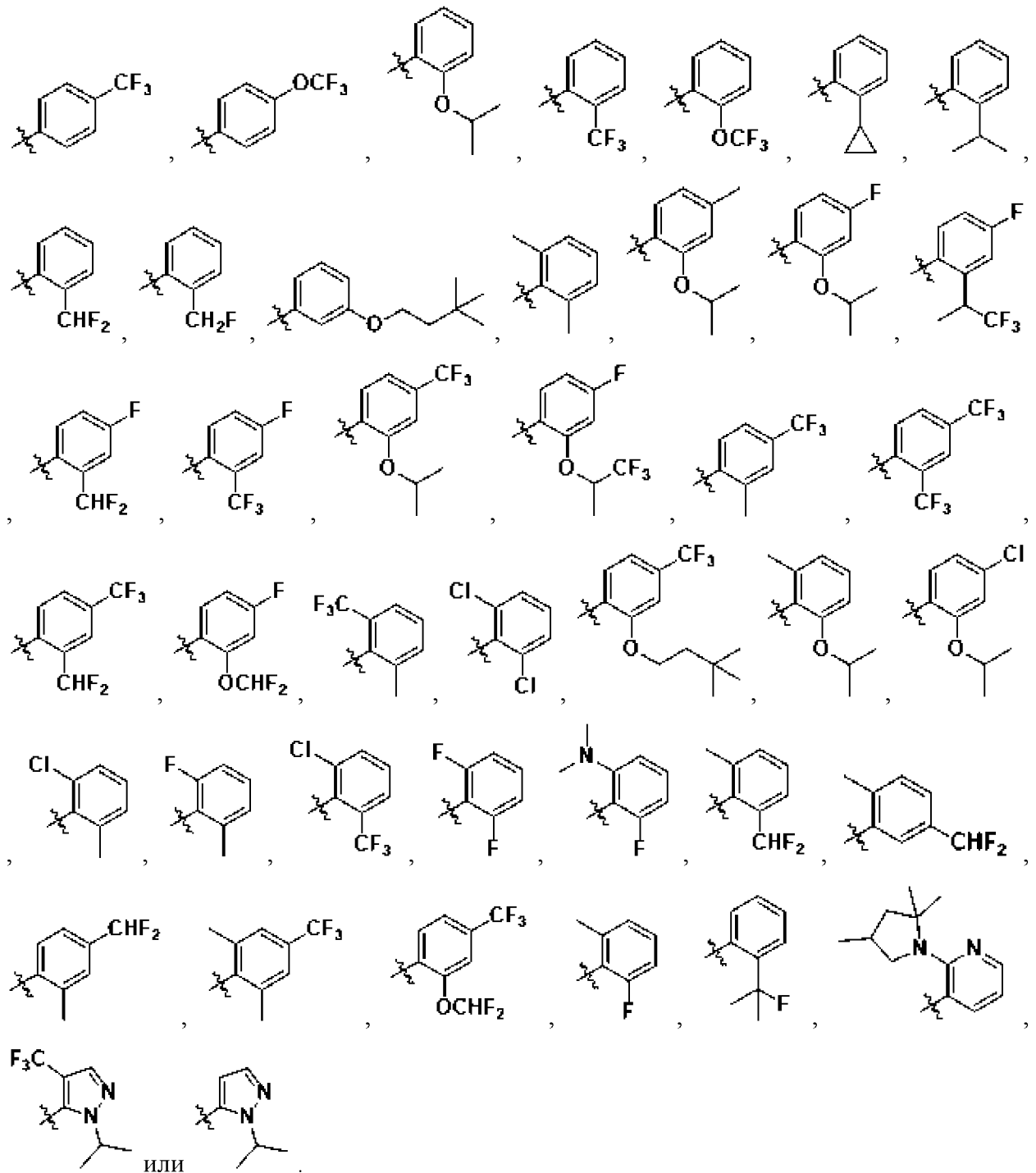
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-тиазолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-тиофенил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-тиофенил замещенный 0 заместителями  $R^2$ .

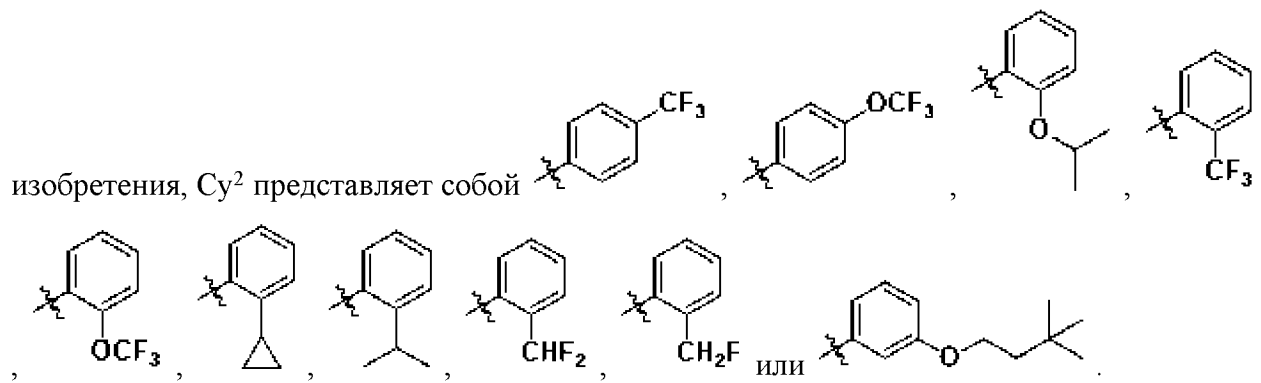
В некоторых вариантах осуществления изобретения, X представляет собой 3-тиофенил замещенный 1 экземпляром  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой нитро. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ . В некоторых вариантах осуществления



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой

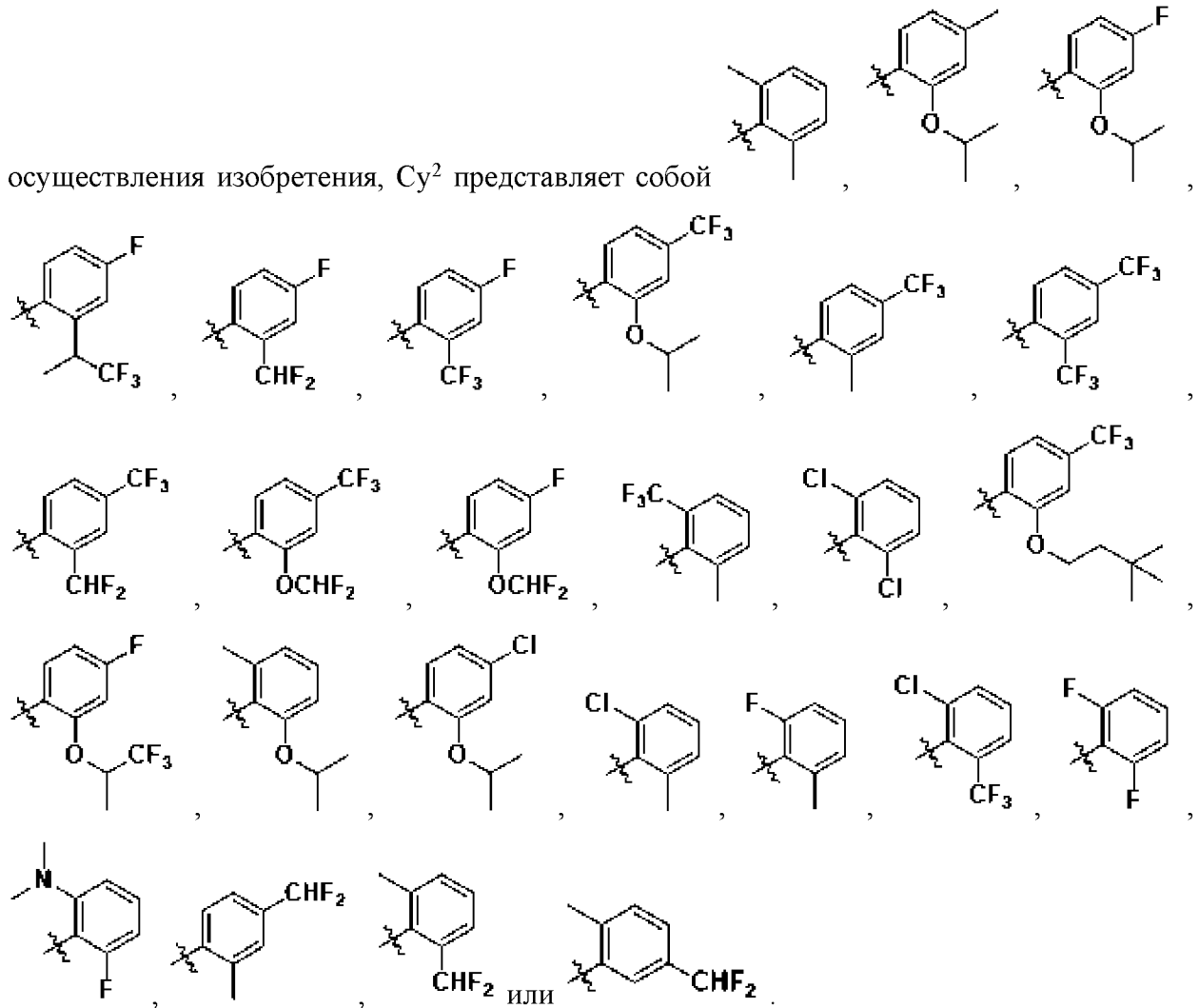


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой арил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой фенил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой фенил замещенный 1 экземпляром  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или изопропил),  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил, дифторметил, 2-фторизопропил или фторметил),  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси, изопропокси или 3,3-диметилбутокси),  $C_{1-6}$  галогеналкокси (например, трифторметокси) или  $C_{3-6}$  циклоалкил (например, циклопропил). В некоторых вариантах осуществления



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой фенил замещенный 2 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^4$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^4$  представляют собой галоген (например, фтор или хлоро). В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^4$  представляют собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил или дифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, изопропокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, изопропокси) и один  $R^4$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкокси (например, трифторметокси, 1,1,1-трифторизопропокси или дифторметокси) и один  $R^4$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и один  $R^4$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, изопропокси) и один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил, дифторметил или 1,1,1-трифторпропан-2-ил) и один  $R^4$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкокси (например, изопропокси или 3,3-диметилбутокси) и один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил или дифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $-N(R^a)_2$  (например,  $-N(CH_3)_2$ ) и один  $R^4$  представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах

осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой

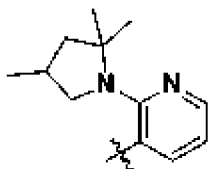


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой фенил замещенный 3 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, два  $R^4$  представляют собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления

изобретения,  $Su^2$  представляет собой

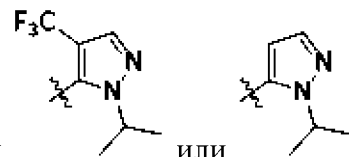
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой 5-6 членный гетероарил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой 3-пиридинил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой 3-пиридинил замещенный 1 экземпляром  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой 4-10 членный гетероциклоалкил замещенный 0-3 заместителями  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой N-пирролидинил замещенный 0-3 заместителями  $R^b$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой N-пирролидинил замещенный 3

заместителями  $R^b$  (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,



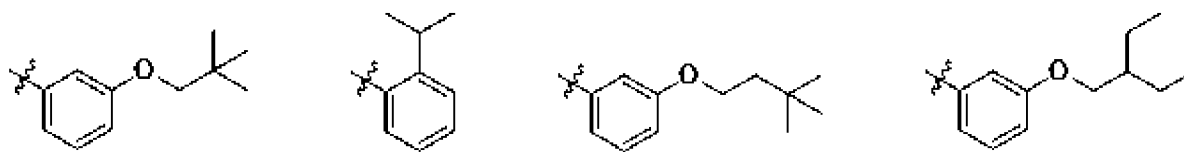
$Su^2$  представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой 3-пиразолил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой 3-пиразолил замещенный 1 экземпляром  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, изопропил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой 3-пиразолил замещенный 2 заместителями  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, изопропил) и один  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифторалкил). В некоторых

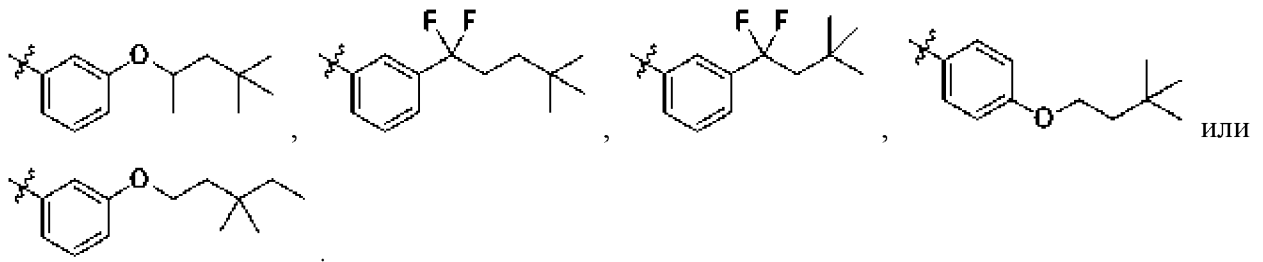


вариантах осуществления изобретения,  $Su^2$  представляет собой

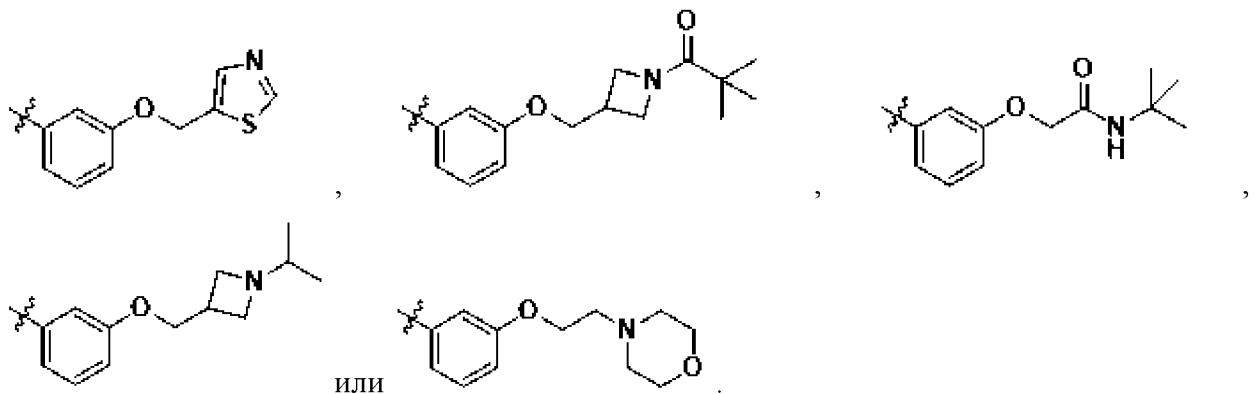
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой арил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 0 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 1 экземпляром  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил (например, *o*-изопропил) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкил (например, *m*-трифторметил, *m*-1,1-дифтор-3,3-диметилбутил или *m*-1,1-дифтор-4,4-диметилпентил) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, *m*-метокси, *m*-3,3-диметилбутоксид, *p*-3,3-диметилбутоксид, *m*-неопентилокси, *m*-2-этилбутоксид, *m*-(4,4-диметилпентан-2-ил)окси или *m*-(3,3-диметилпентил)окси) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой





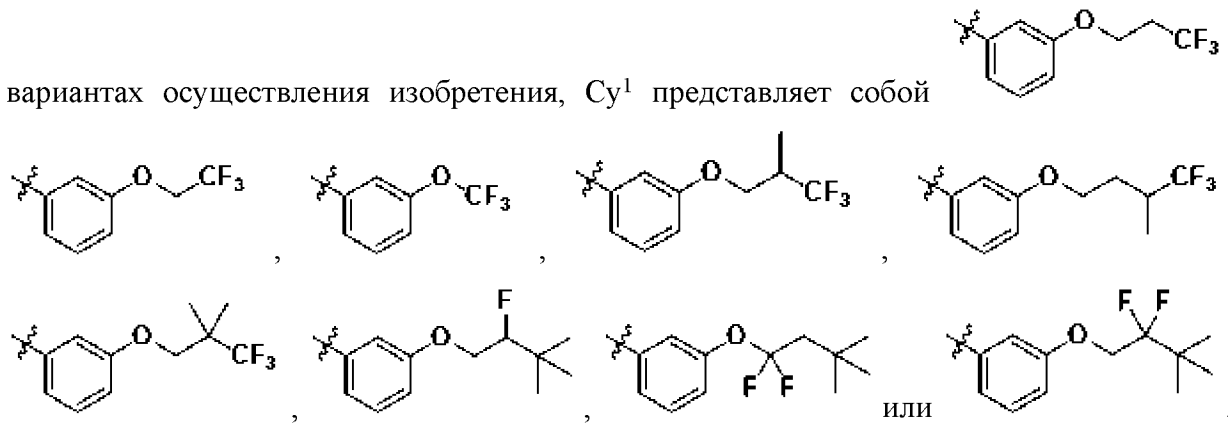


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, метокси или этокси) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой метокси замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой 5-6 членный гетероарил (например, 5-тиазолил) дополнительно замещенный 0 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой 4-10 членный гетероциклоалкил (например, 2-азетидинил) замещенный 1 экземпляром  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил (например, изопропил),  $C(O)(C_{1-4}$  алкил) (например,  $C(O)$ -*t*-бутил) или  $C(O)N(R^a)(C_{1-4}$  алкил) (например,  $C(O)$ -NH-*t*-бутил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой этокси замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-морфолинил) замещенный 0 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой



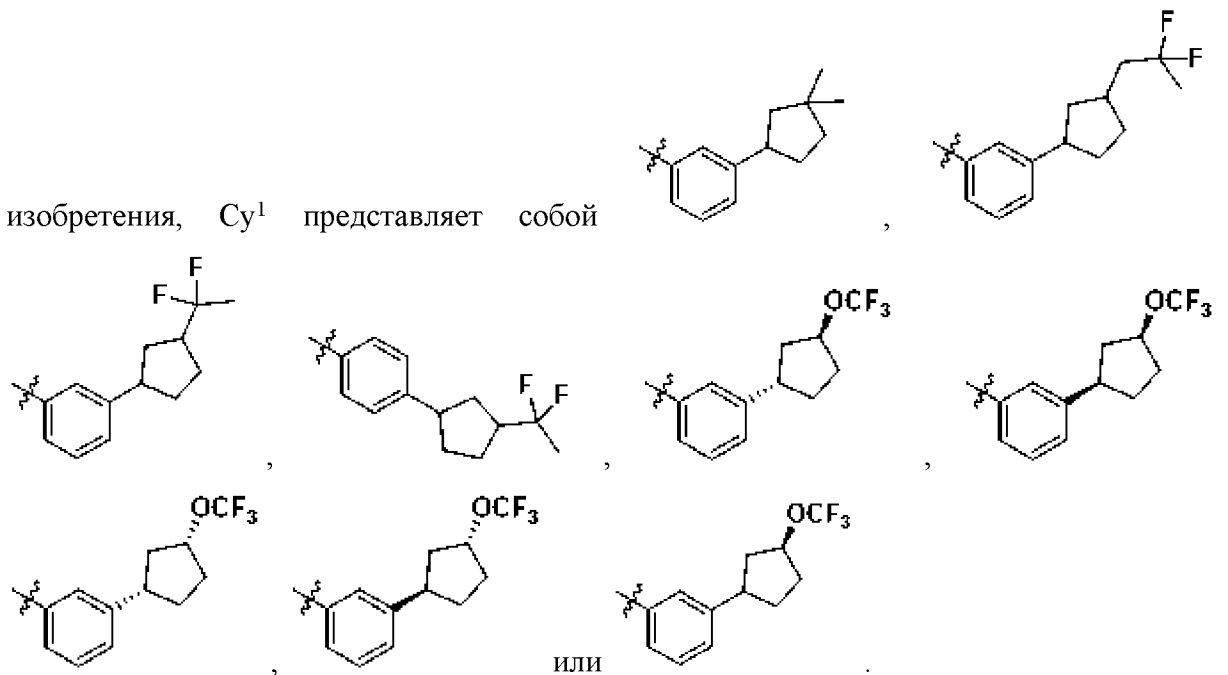
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, *m*-трифторметокси, *m*-2,2,2-трифторэтокси, *m*-3,3,3-трифторпропокси, *m*-3,3,3-трифтор-2-метилпропокси, *m*-4,4,4-трифтор-3-метилбутокси, *m*-3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси, *m*-2-фтор-3,3-диметилбутокси, *m*-1,1-дифтор-3,3-диметилбутокси или *m*-2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{3,9}$  циклоалкил (например, циклопентил) дополнительно замещенный 0-3 заместителями  $R^7$ . В некоторых

вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой



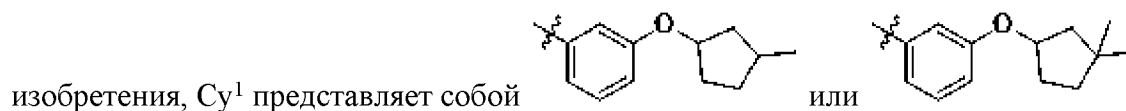
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой m-циклопентил или p-циклопентил замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкокси (например, трифторметокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, 1,1-дифторэтил или 2,2-дифторпропил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой m-циклопентил замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления

изобретения,  $Su^1$  представляет собой

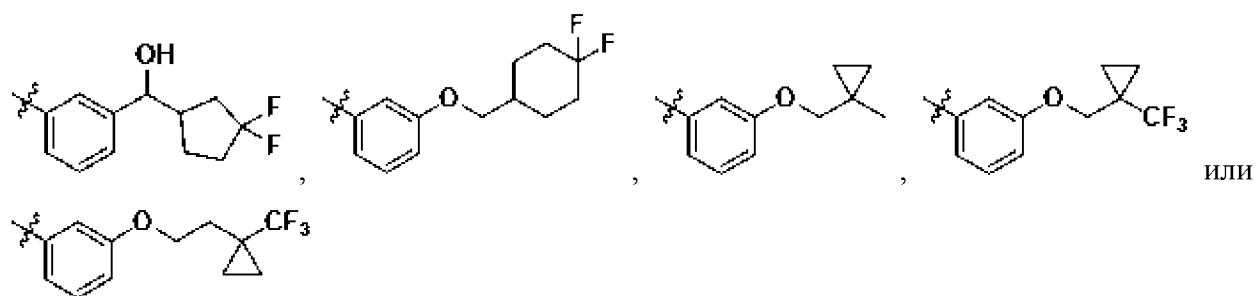


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкокси (например, циклопентокси) дополнительно замещенный 0-3 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой m-циклопентокси замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой m-циклопентокси замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$

представляют собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления



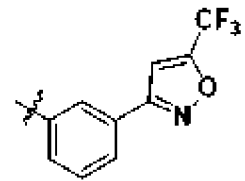
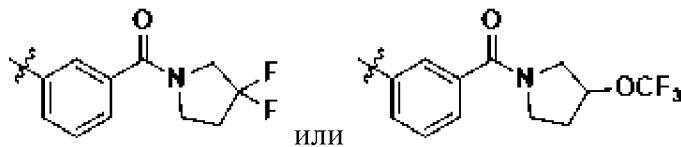
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопентилметил) замещенный 0-3 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой циклопентилметил замещенный 3 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, два  $R^7$  представляют собой галоген (например, фтор) и другой  $R^7$  представляет собой гидроксильную группу. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклогексилметокси, циклопропилметокси или 2-циклопропилэтоксид) замещенный 0-3 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой циклопропилметокси замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой 2-циклопропилэтоксид замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой циклогексилметокси замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой гетероарил (например, 3-изоксазолил) замещенный 0-3 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой гетероарил (например, 3-изоксазолил) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой гетероарил (например, 3-изоксазолил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления

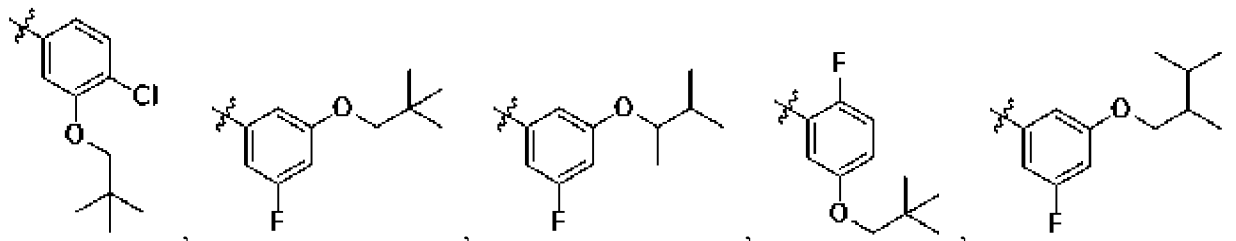
изобретения,  $R^3$  представляет собой  $-C(O)-R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0-3 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 1 экземпляром  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкокси (например, трифторметокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 2 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый  $R^8$  представляет собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах

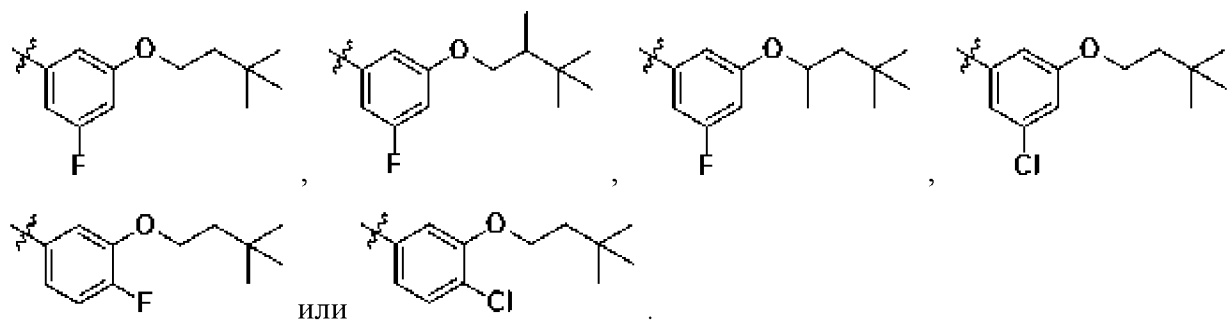
осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой



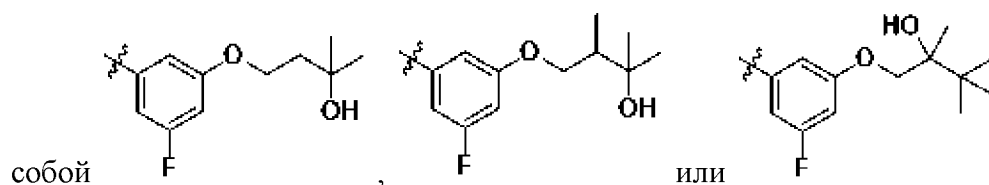
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 2 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, метокси, этокси, 3,3-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, неопентилокси, (3-метилбутан-2-ил)окси, 2,3,3-триметилбутокси или (4,4-диметилпентан-2-ил)окси) дополнительно замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых

вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой





В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, изопентиокси, 2,3,3,-триметилбутокси или 2,3-диметилбутокси) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет

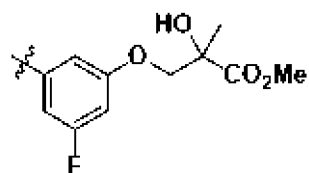


В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, пропокси или 2,3-диметилбутокси) замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^7$  представляет собой гидроксил и другой  $R^7$  представляет собой  $-C(O)-O-C_{1-4}$  алкил (например,  $-CO_2Me$ ). В некоторых вариантах

осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

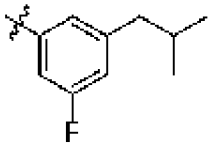


или



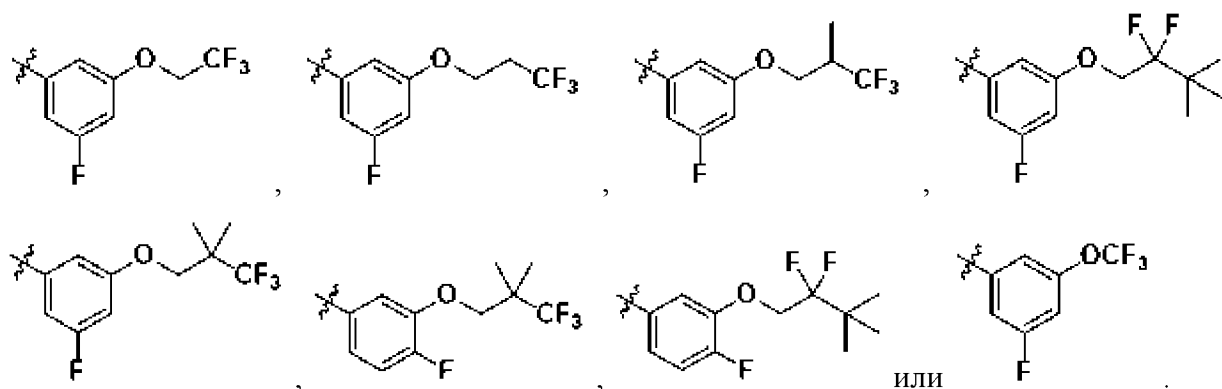
В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил (например, метил, этил, изобутил или неопентил) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых

вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

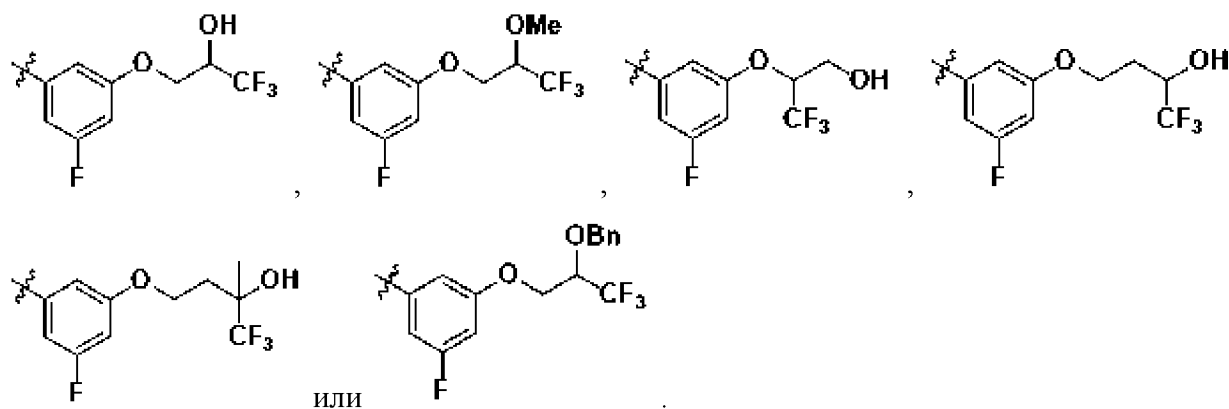


В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой

галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 3,3,3-трифторпропокси, 2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси или 3,3,3-трифтор-2-метилпропокси) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

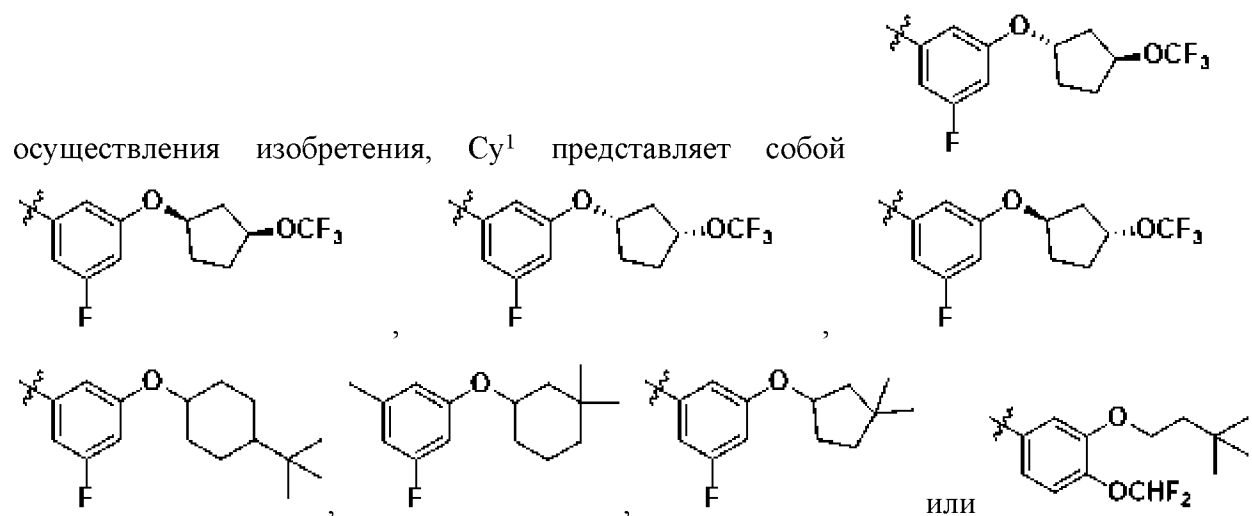


В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, 3,3,3-трифторпропокси, (1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси или 4,4,4-трифтор-3-метилбутокси) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси (например, метокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой аралкокси (например, бензокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

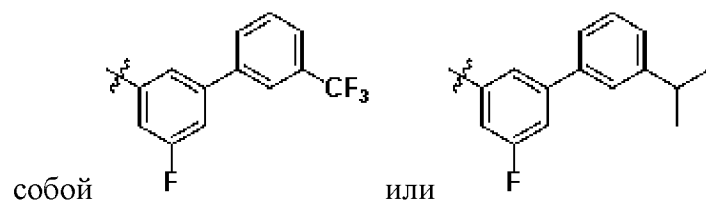


В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  алкокси (например, циклопентокси или циклогексилокси) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкокси (например, трифторметокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил (например, t-бутил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлоро) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  алкокси (например, циклопентокси или циклогексилокси)

замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкил (например, дифторметил) замещенный 0 заместителями  $R^7$  и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутоксид) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор или хлор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклогексил) замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой  $C_{1-4}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах

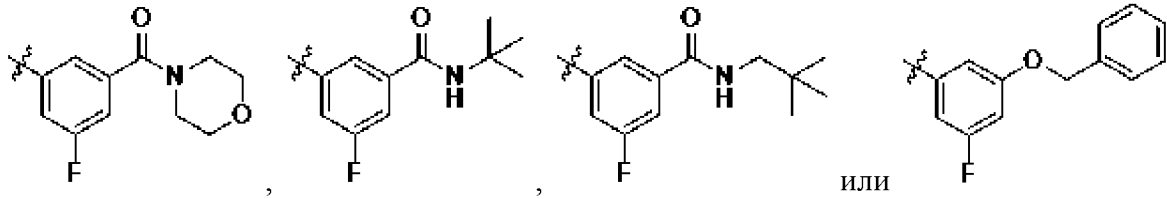


В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой арил (например, фенил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил (например, изопропил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет



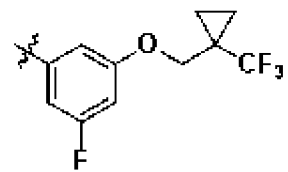
В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $-C(O)R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гетероциклоалкил (например, морфолинил) замещенный 0 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $-C(O)N(R^a)(R^7)$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^a$  представляет собой H и  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил (например, трет-бутил или

неопентил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой аралкокси (например, бензилокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

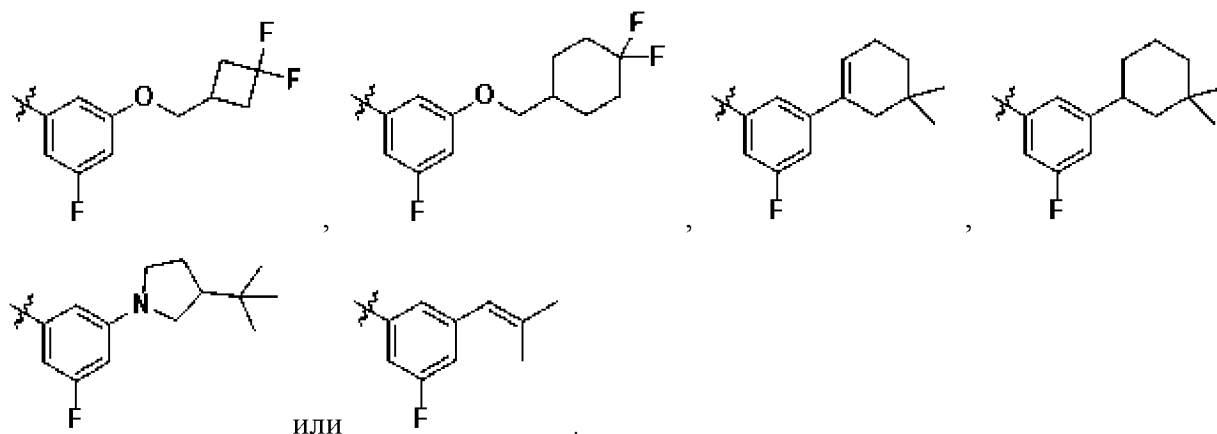


В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой  $C_{1-5}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  галогеналкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил (метоксициклобутил или метоксициклогексил) замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, хлор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкенил (например, циклогексенил) замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой  $C_{1-5}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкенил (например, 2-метилпроп-1-ен-1-ил). В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкил (например, пирролидинил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил (например, трет-бутил). В некоторых вариантах

осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

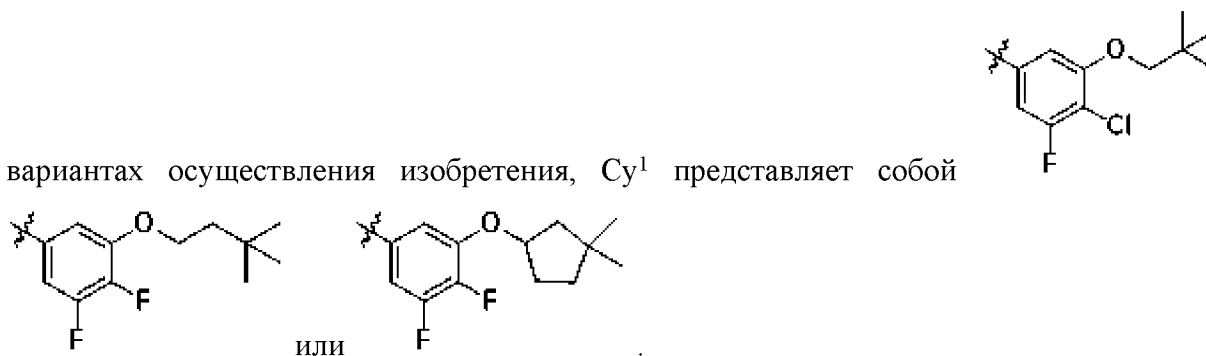






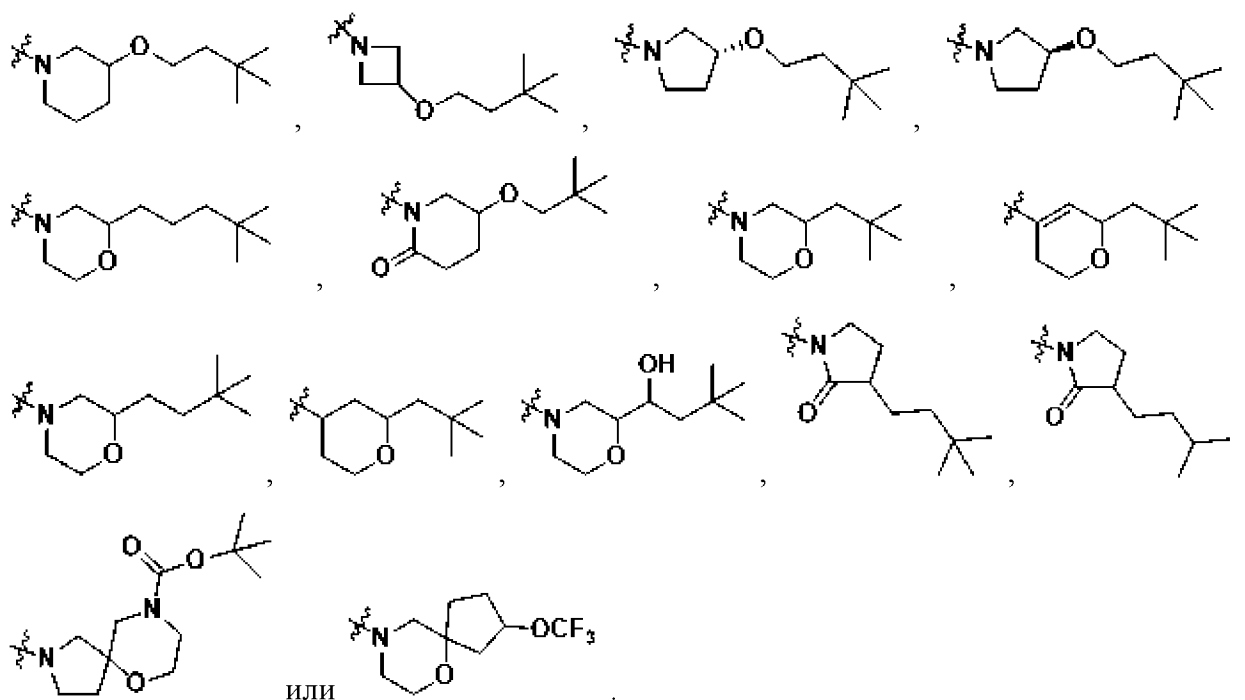
В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 3 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, два  $R^3$  представляют собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, неопентилокси или 3,3-диметилбутокси) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, два  $R^3$  представляют собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкокси (например, циклопентокси) замещенный 2 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^7$  представляют собой  $C_{1-5}$  алкил (например, метил). В некоторых

вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

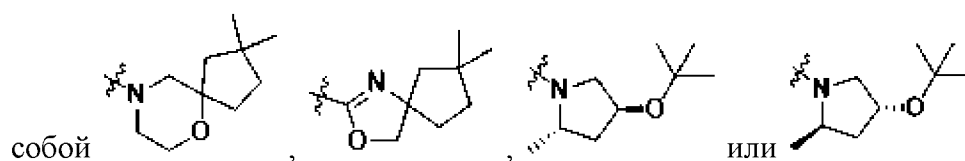


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил замещенный 0 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил замещенный 1 экземпляром  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-азетидинил, N-пирролидинил, N-морфолинил, N-пиперидинил, N-пиперидин-2-онил, N-пирролидин-2-онил, 3-тетрагидропиранил, 3-(3,6-дигидро-2H-пиранил), 2N-6-окса-9-азаспиро[4.5]деканил или 2N-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]деканил) замещенный 1 экземпляром  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил (например, неопентил, 4,4-диметилпентил, 3-метилбутил или 3,3-диметилбутил) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления

изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил (например, 3,3-диметилбутил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутоксид, неопентилокси или трет-бутоксид) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, трифторметоксид). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $-C(O)-R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкокси (например, трет-бутоксид). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пиперидинил, 9-(окса-9-азаспиро[4.5]деканил) или 2-(3-окса-1-азаспиро[4.4]нон-1-энил)) замещенный 2 заместителями  $R^3$  замещенный. В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил (например, метил) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, трет-бутоксид). В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^3$  представляют собой  $C_{1-8}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет

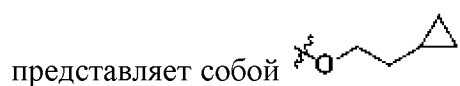


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил (например, 9-(окса-9-азаспиро[4.5]деканил)) замещенный 3 заместителями  $R^3$  замещенный. В некоторых вариантах осуществления изобретения, три  $R^3$

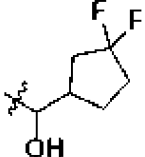
представляют собой  $C_{1-8}$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероарил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероарил замещенный 0 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероарил замещенный 1 экземпляром  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероарил (например, 4-тиазолил, 2-пиридилил, 4-пиридилил, 1-пиразолил, 3-пиразолил, 2-тиофенил, 4-пиразолил или 2-(1,3,4-тиадазолил)) замещенный 1 экземпляром замещенного  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкил (например, 3,3-диметилбутил) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутоксид, неопентилоксид или 4,4-диметилпентилоксид) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, 2,2,2-трифторэтоксид, 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропоксид и 2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкил (например, 4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутил или 5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентан-2-ил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  галогеналкокси (например, трифторметоксид). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$

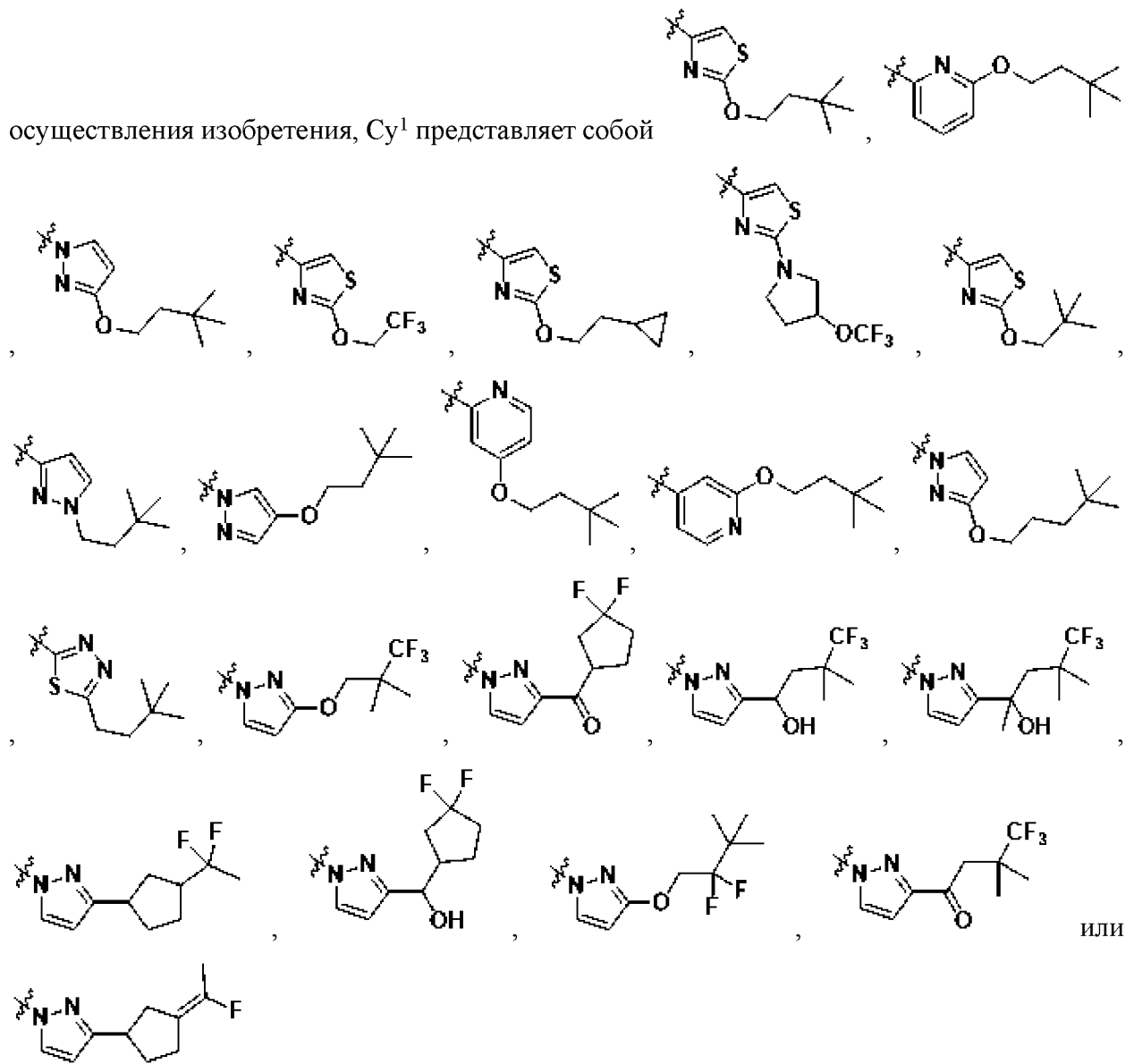


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил замещенный 3 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, два  $R^7$  представляют собой галоген (например, фтор) и один  $R^7$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах

осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой . В некоторых вариантах

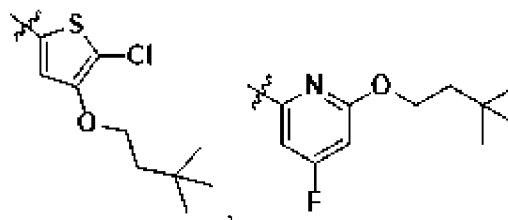
осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклогексил) замещенный 1 экземпляром  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  галогеналкил (например, 1,1-дифторэтил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{1-5}$  галогеналкенил (например, 1-фторэтилиденил). В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $-C(O)R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил. В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^7$  представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкил (например, циклопентил) замещенный 2 заместителями  $R^8$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, оба  $R^8$  представляют собой галоген (например, фтор). В некоторых вариантах

осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

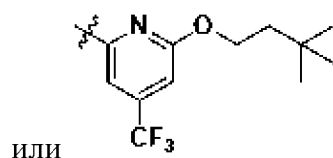


В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой гетероарил замещенный 2 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой 2-пиридинил замещенный 2 заместителями  $R^3$ . В

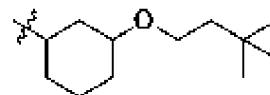
некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутокс) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкил (например, трифторметил) замещенный 0 заместителями  $R^7$  и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутокс) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой 2-тиофенил замещенный 2 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, один  $R^3$  представляет собой галоген (например, хлор) и другой  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутокс) замещенный 0 заместителями  $R^7$ . В некоторых вариантах



осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклогексил) замещенный 0 заместителями  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклогексил или циклопентил) замещенный 1 экземпляром  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения,  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутокс). В некоторых вариантах

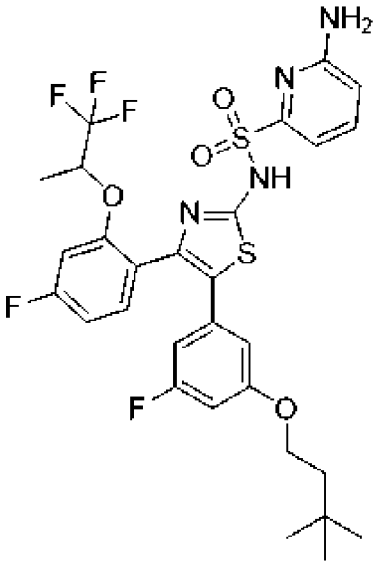
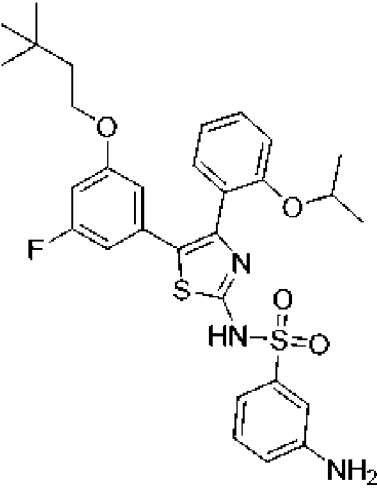
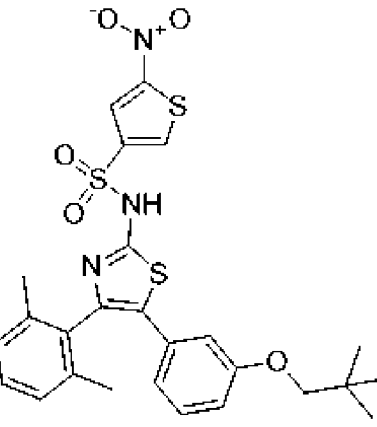
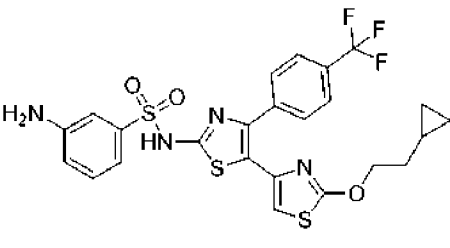


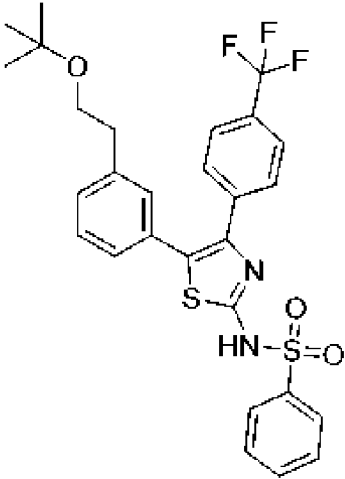
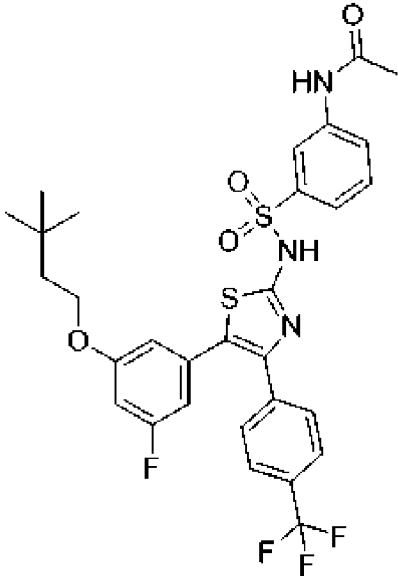
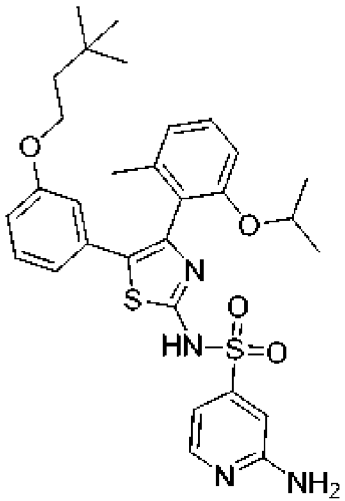
осуществления изобретения,  $Su^1$  представляет собой

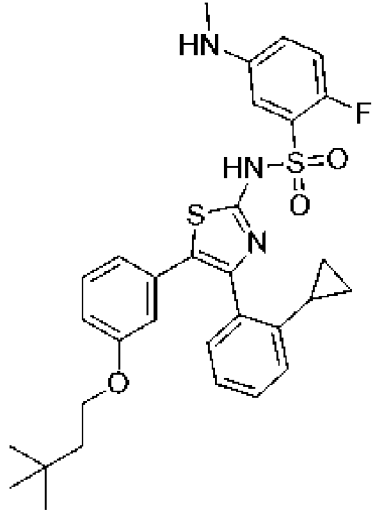
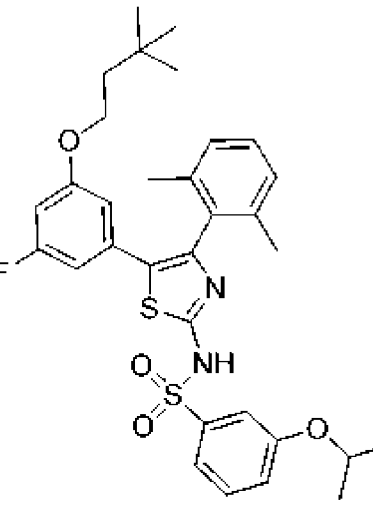
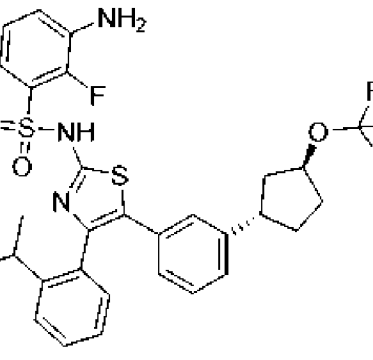
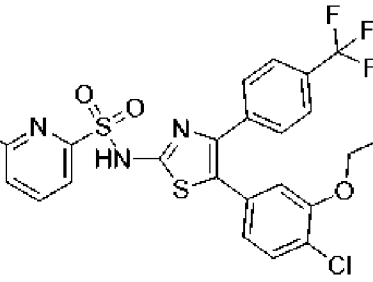
В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение формулы (I) выбрано из следующих соединений, представленных в **Таблице 1** ниже:

**Таблица 1**

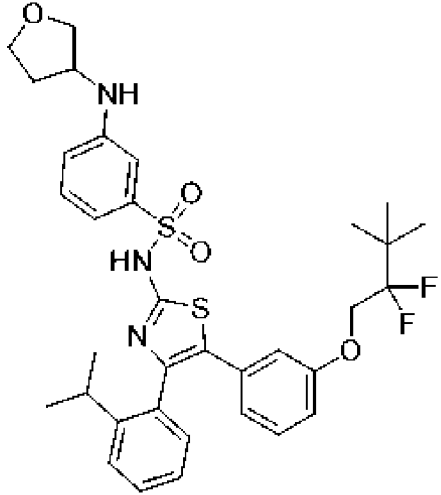
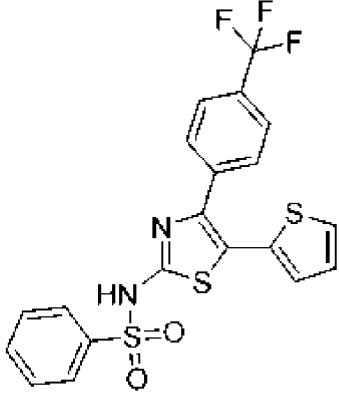
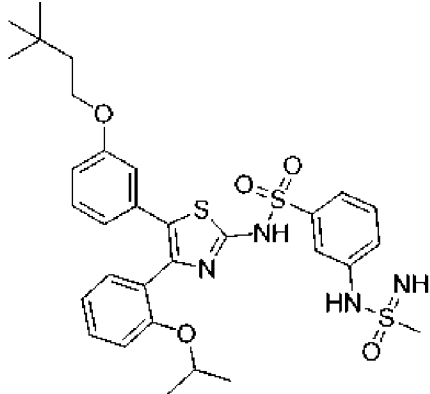
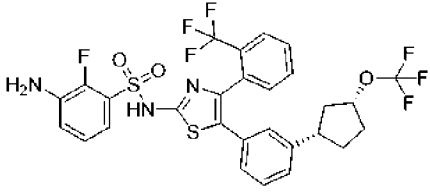
Соединение Число	Структурная формула соединения	Название соединения

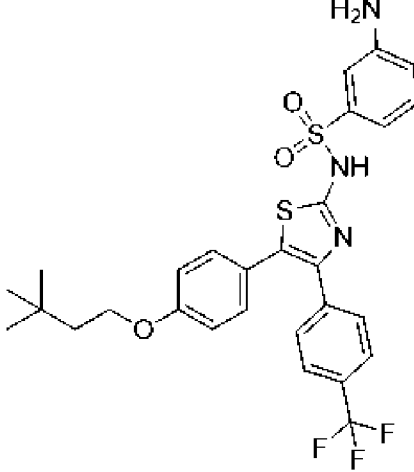
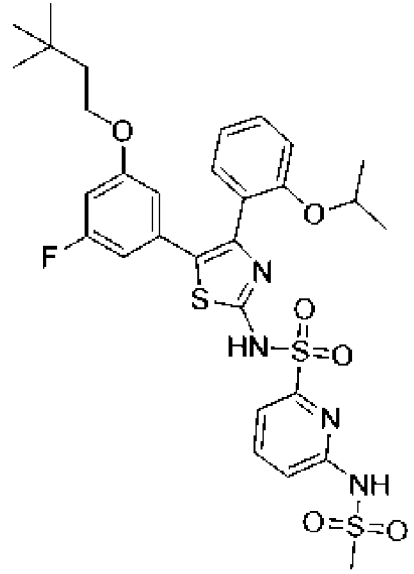
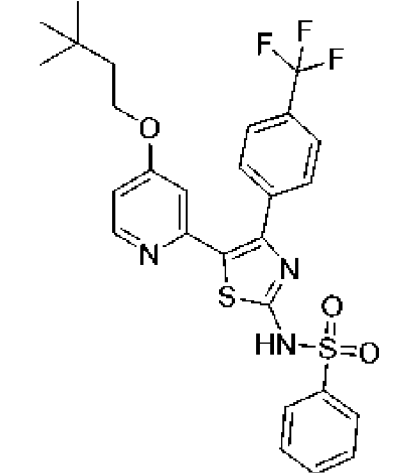
186		6-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил)- 4-(4-фторо-2-((1,1,1- трифторопропан-2- ил)окси)фенил)тиазол-2- ил)пиридин-2-сульфонамид
97		3-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил)- 4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
510		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3- (неопентилокси)фенил)тиазол-2- ил)-5-нитротиофен-3- сульфонамид
81		3-амино-N-(2-(2- циклопропилэтокс)-4'-(4- (трифторметил)фенил)-[4,5'- битиазол]-2'- ил)бензолсульфонамид

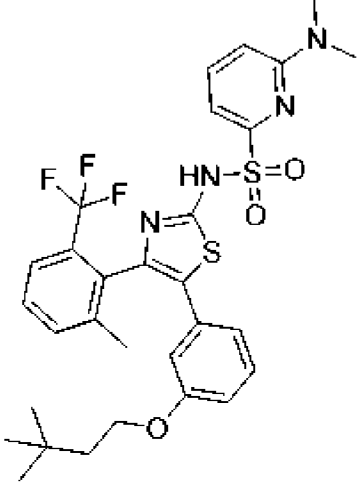
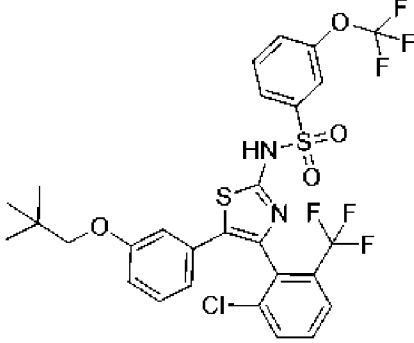
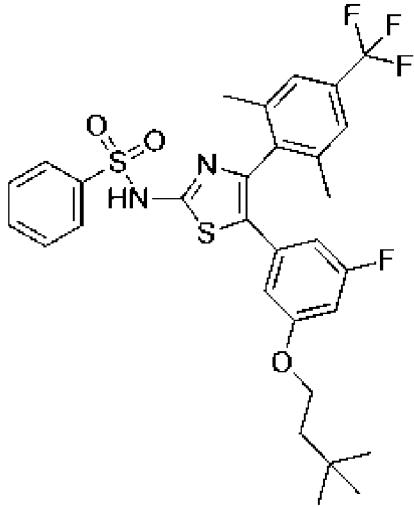
80		<p>N-[5-[3-[2-[(2-метилпропан-2-ил)окси]этил]фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
167		<p>N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]ацетамид</p>
363		<p>2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-(2-метил-6-пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид</p>

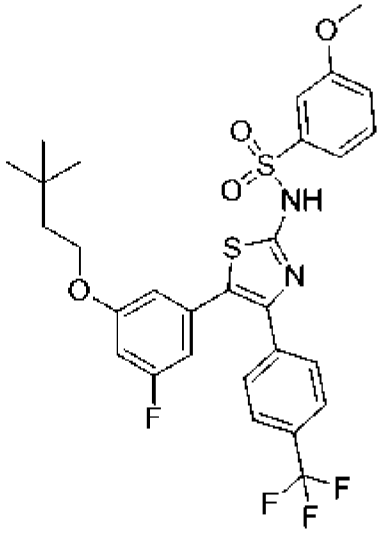
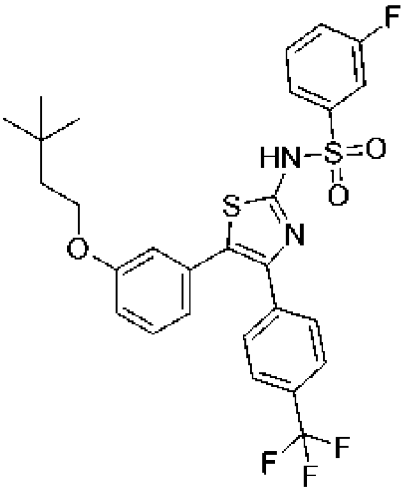
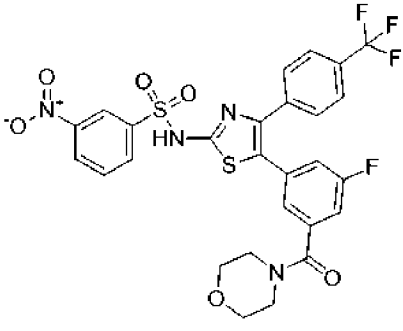
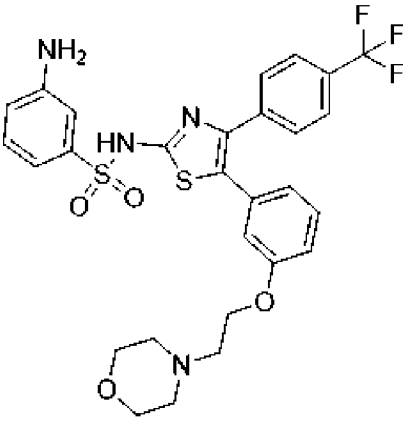
348		N-[4-(2-циклопропилфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторо-5-(метиламино)бензолсульфонамид
262		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифено)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-пропан-2-илоксибензолсульфонамид
48A2		3-амино-2-фторо-N-[4-(2-(2-(трифторметокси)циклопентил]фенил)-5-[3-[(1S,3S)-3-(2-аминофенил)-2-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
511		N-(5-(4-хлоро-3-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-6-фторопиридин-2-сульфонамид

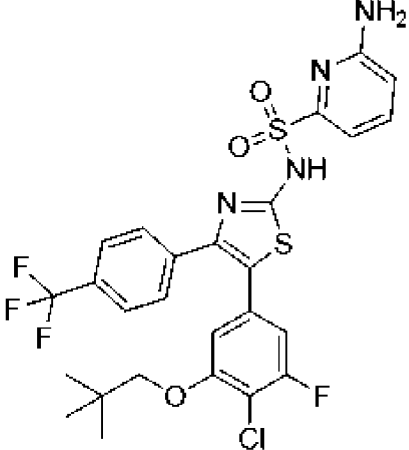
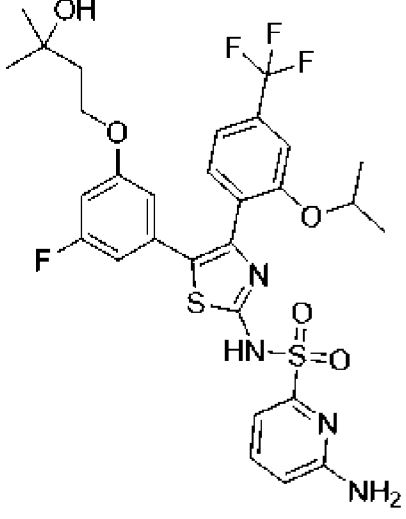
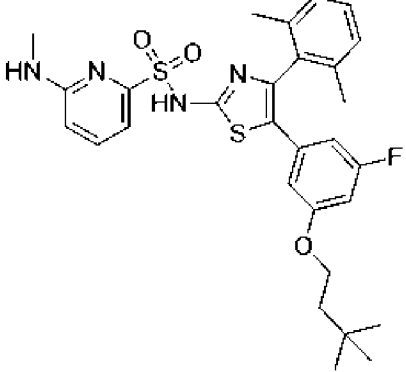


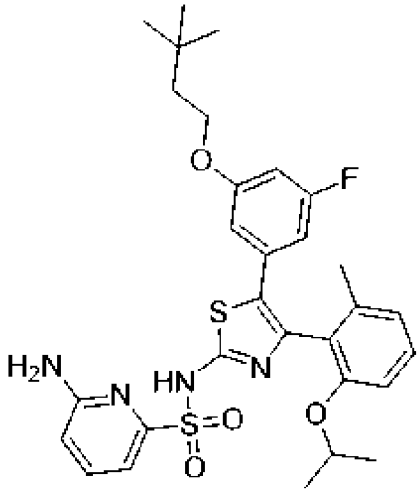
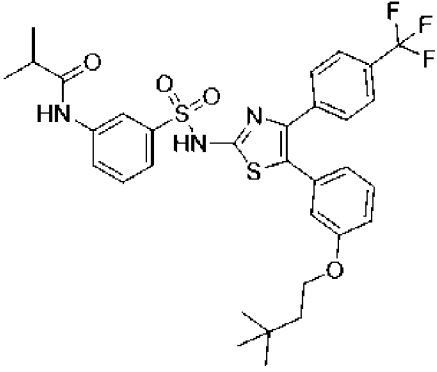
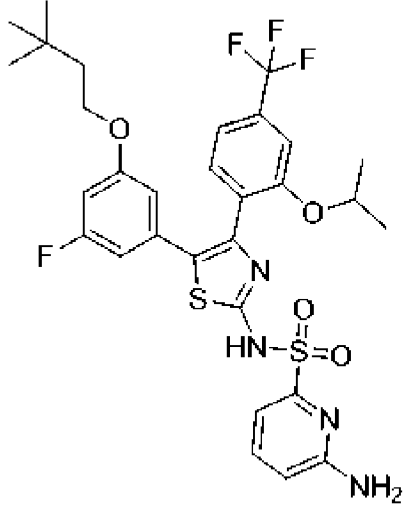
496		<p>N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(оксолан-3-иламино)бензолсульфонамид</p>
512		<p>N-(5-(тиофен-2-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид</p>
379		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[(метилсульфонимидоил)амино]бензолсульфонамид</p>
47B1		<p>3-амино-2-фторо-N-[5-[3-[(1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

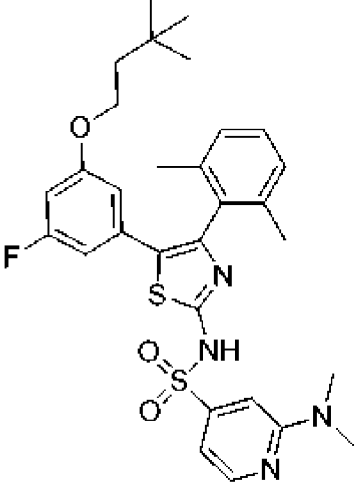
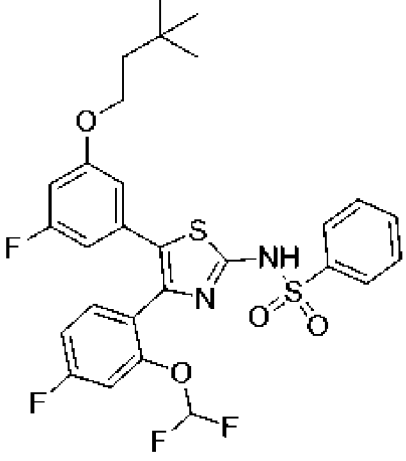
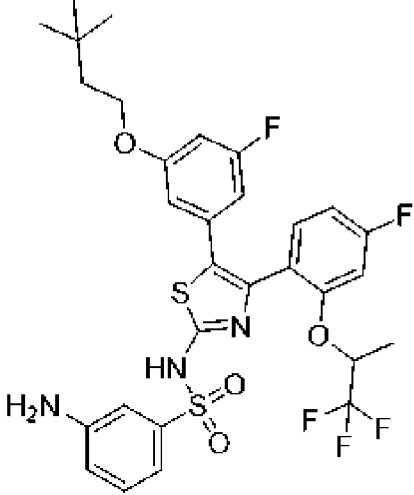
513		3-амино-N-(5-(4-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(4-( трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
145		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифено- фторофенил]-4-(2-пропан-2- илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6- (метансульфонамидо)пиридин-2- сульфонамид
96		N-[5-[4-(3,3- диметилбутоксипиридин-2-ил]-4- [4-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

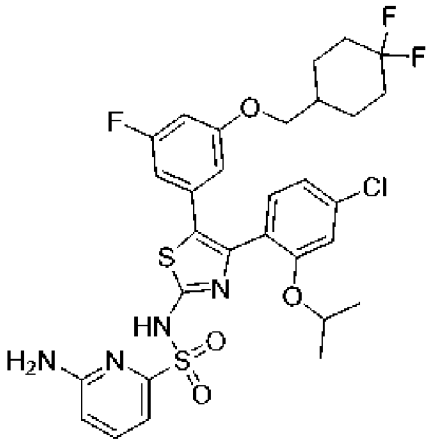
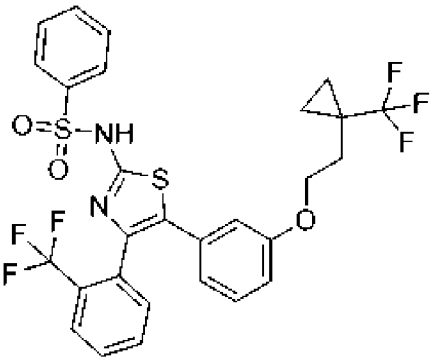
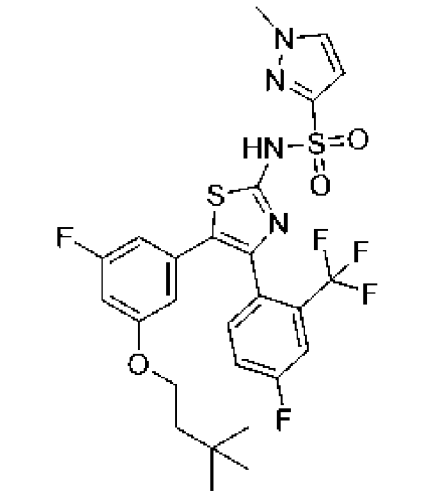
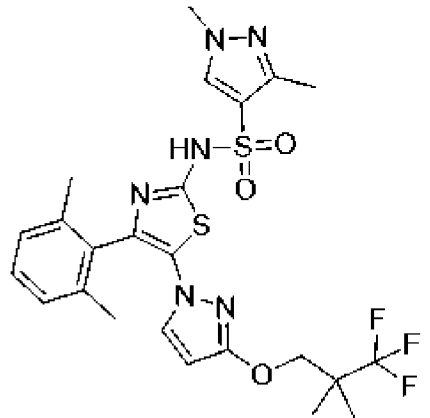
381		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
305		N-[4-[2-хлоро-6-(трифторметил)фенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(трифторметокси)бензолсульфонамид
268		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

100		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-метоксибензолсульфонамид
83		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-фторобензолсульфонамид
514		N-(5-(3-фторо-5-(морфолин-4-карбонил)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
233		3-амино-N-[5-[3-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

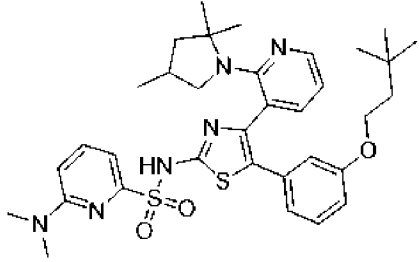
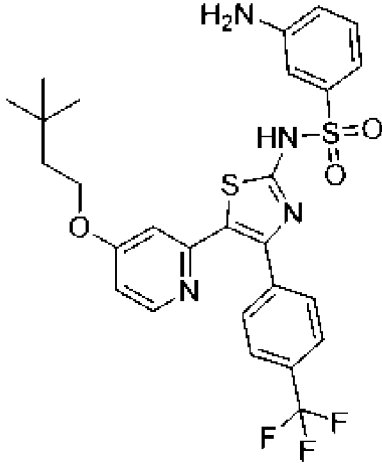
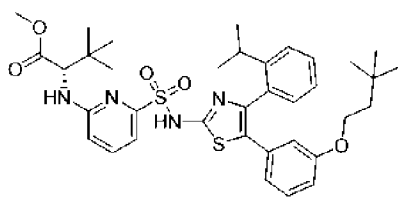
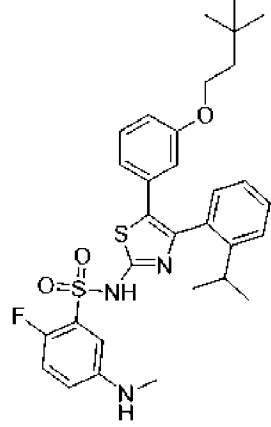
174		6-амино-N-[5-[4-хлоро-3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
196		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3-гидрокси-3-метилбутокси)фенил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
239		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-(метиламино)пиридин-2-сульфонамид

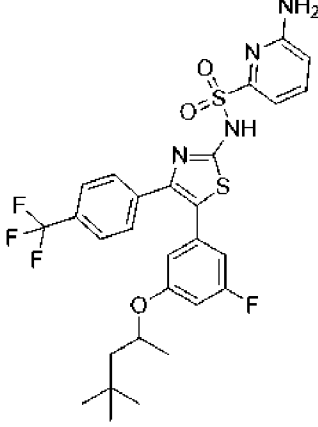
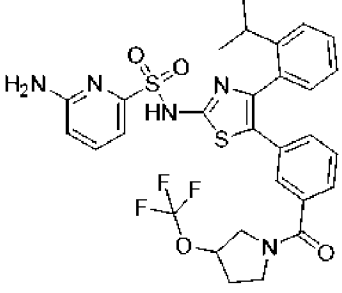
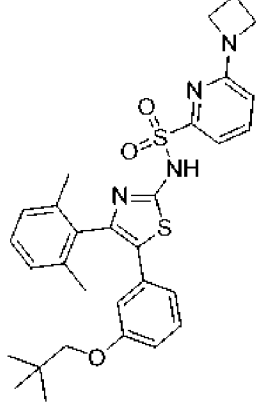
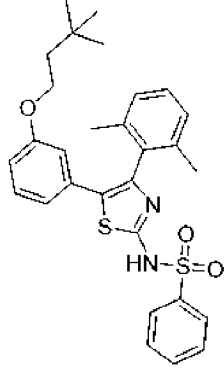
290		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2-метил-6-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
211		N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутокс)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]фенил]-2-метилпропанамида
183		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

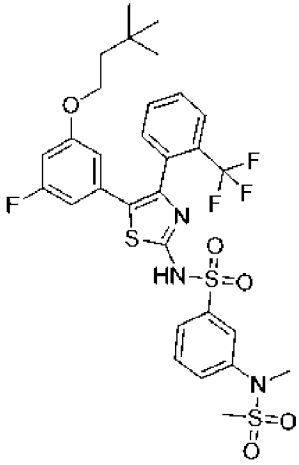
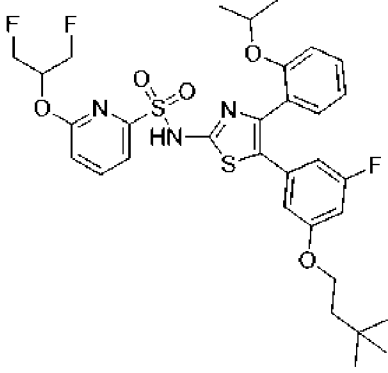
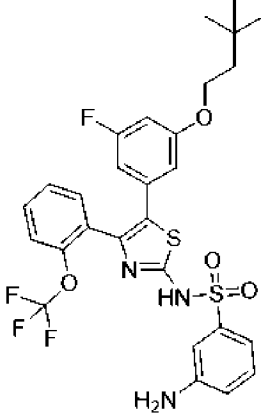
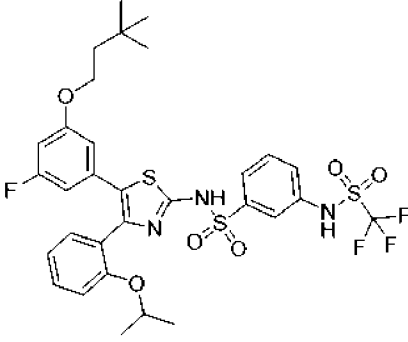
251		2-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
218		N-[4-[2-(дифторметокси)-4-фторофенил]-5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
160		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(1,1,1-трифторопропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

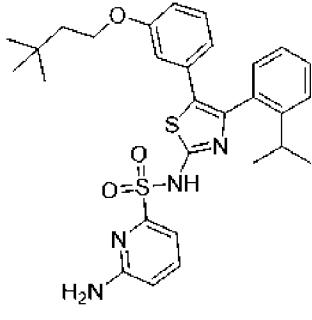
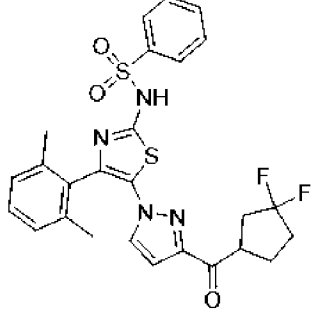
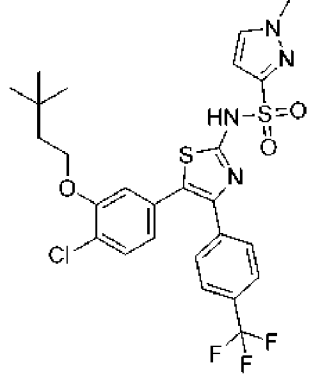
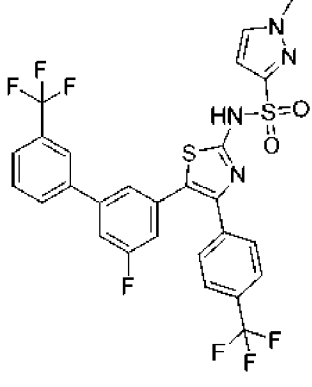
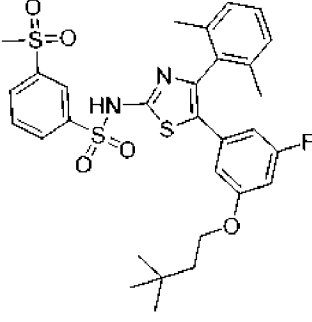
410		6-амино-N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-[(4,4-дифтороциклогексил)метокси]-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
416		N-[5-[3-[2-[1-(2,2,2-трифторметил)циклопропил]этоксифенил]-4-[2-(2,2,2-трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
199		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифено)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(2,2,2-трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилпиразол-3-сульфонамид
515		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропоксифено)-1Н-пиразол-1-ил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонамид

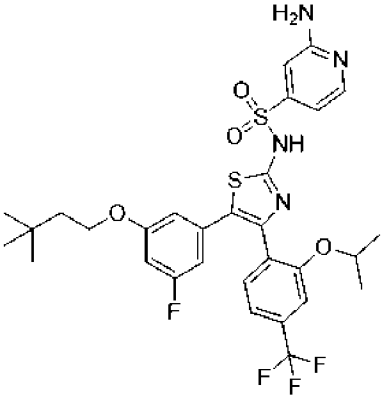
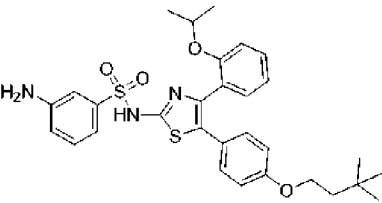
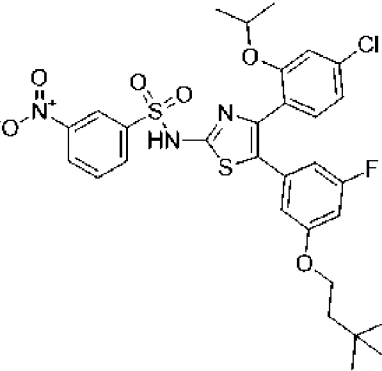
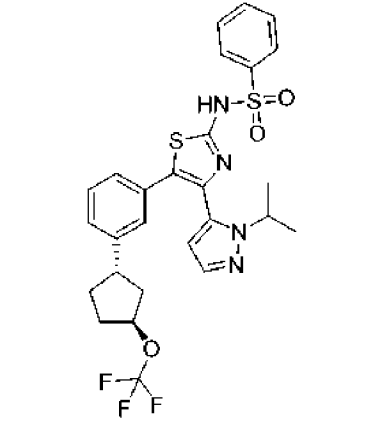
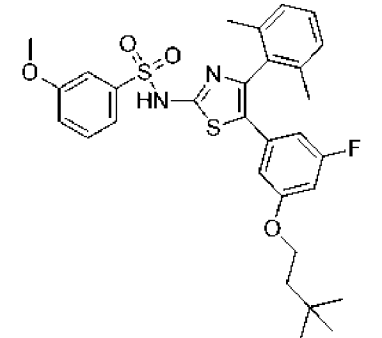


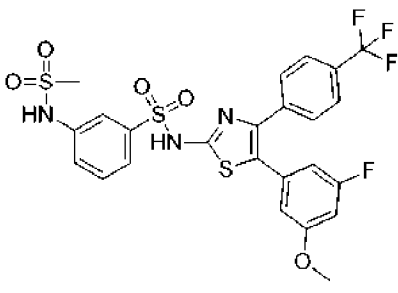
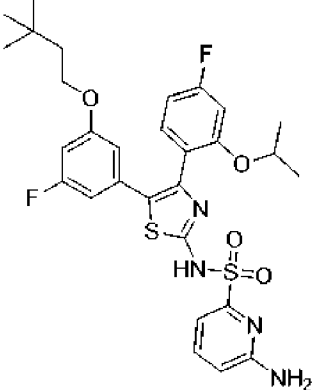
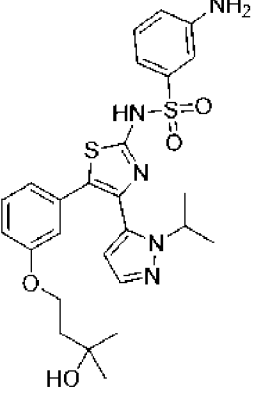
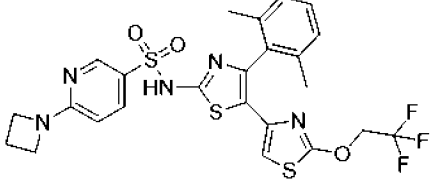
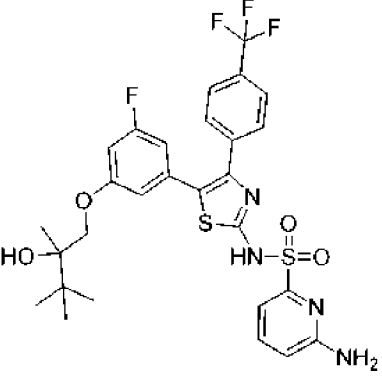
191		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(2,2,4-триметилпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
102		3-амино-N-[5-[4-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
458		метил-(2S)-2-[[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-ил]амино]-3,3-диметилбутаноат
353		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторо-5-(метиламино)бензолсульфонамид

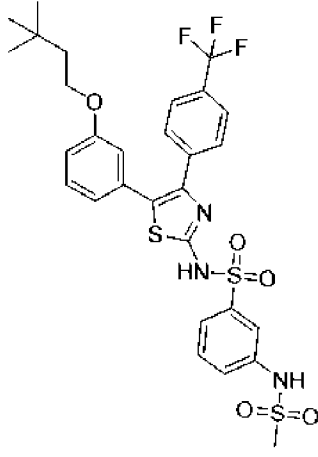
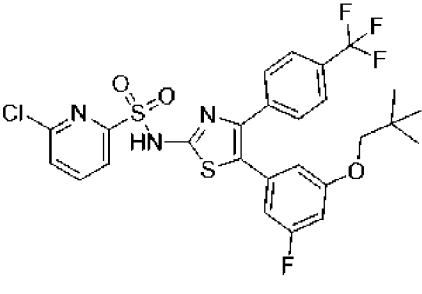
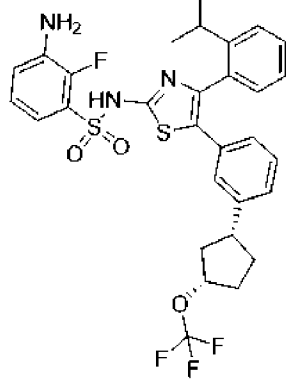
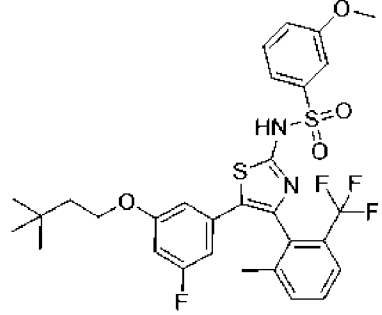
203		6-амино-N-[5-[3-(4,4-диметилпентан-2-илокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
488		6-амино-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-карбонил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
299		6-(азетидин-1-ил)-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
16		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

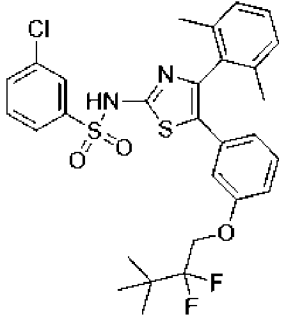
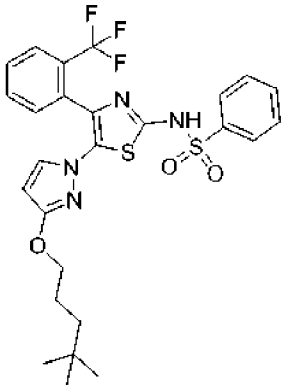
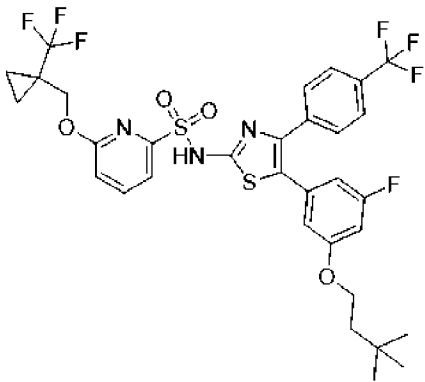
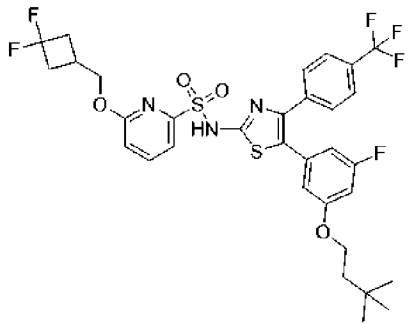
136		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-[метил(метилсульфонил)амино]бензолсульфонамид</p>
328		<p>6-(1,3-дифторопропан-2-илокси)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
200		<p>3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
139		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(трифторметилсульфониламино)бензолсульфонамид</p>

30		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
452		N-[5-[3-(3,3-дифтороциклопентанкарбонил)пиразол-1-ил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
73		N-[5-[4-хлоро-3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилпиразол-3-сульфонамид
252		N-[5-[3-фторо-5-[3-(трифторметил)фенил]фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилпиразол-3-сульфонамид
242		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-метилсульфонилбензолсульфонамид

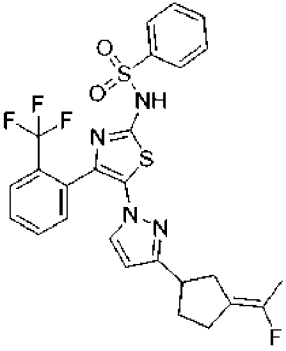
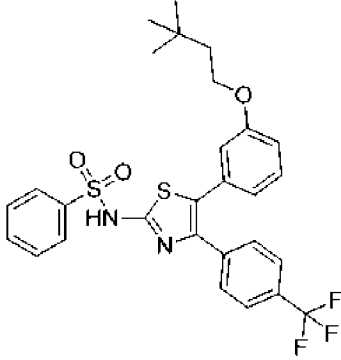
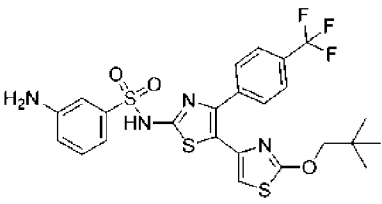
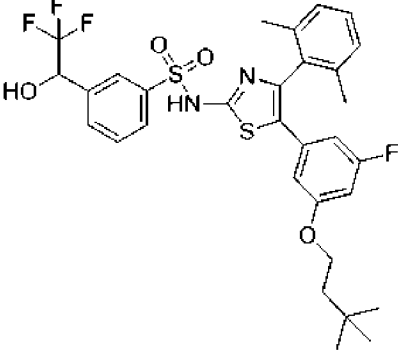
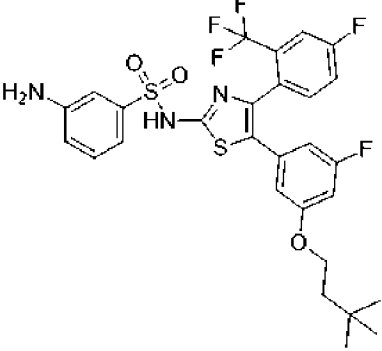
261		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
516		3-амино-N-(5-(4-(3,3-диметилбутокси)фенил)-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
517		N-(4-(4-хлоро-2-изопропоксифенил)-5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
518		N-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
117		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-метоксибензолсульфонамид

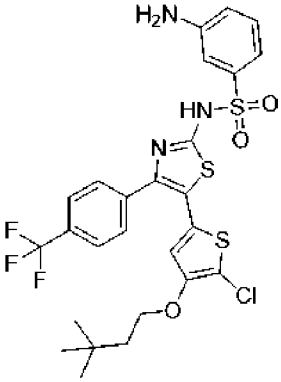
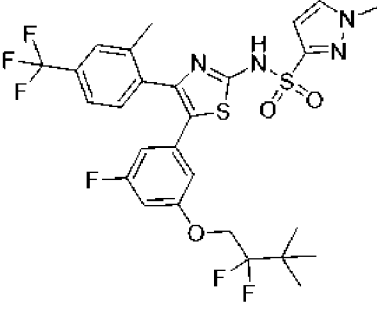
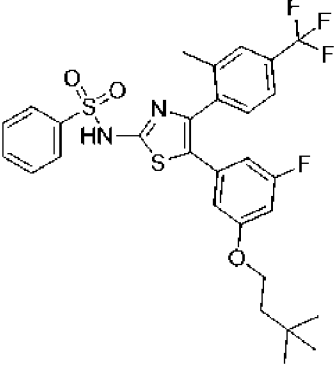
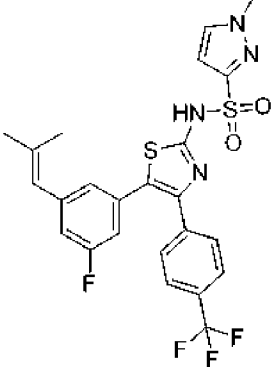
519		N-(5-(3-фторо-5-метоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамид
164		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(4-фторо-2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
520		3-амино-N-(5-(3-(3-гидрокси-3-метилбутоксид)фенил)-4-(1-изопропил-1Н-пирозол-5-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
321		6-(азетидин-1-ил)-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[2-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,3-тиазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-3-сульфонамид
221		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(2-гидрокси-2,3,3-триметилбутоксид)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

85		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
64		6-хлоро-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
48B1		3-амино-2-фторо-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
253		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-метоксибензолсульфонамид

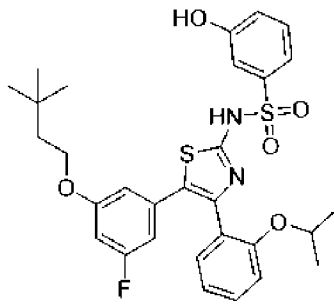
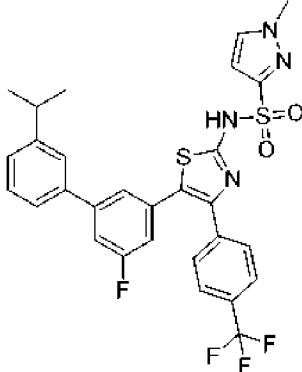
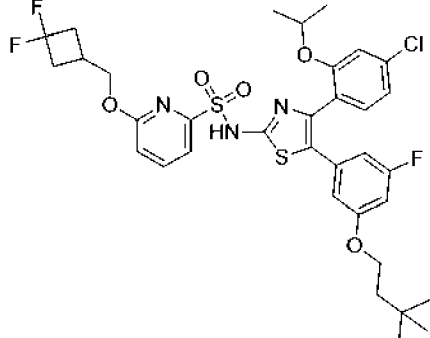
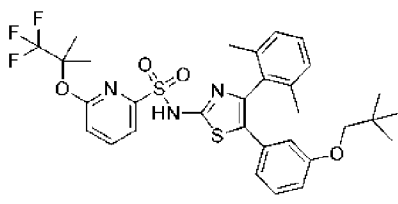
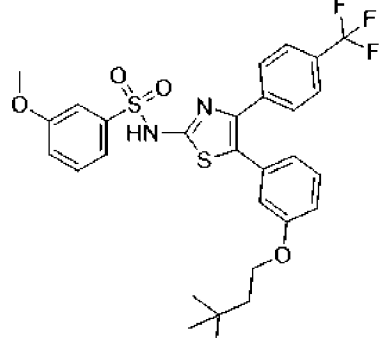
497		3-хлоро-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
40		N-[5-[3-(4,4-диметилпентоксипиразол-1-ил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
521		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-6-((1-(трифторметил)циклопропил)метокси)пиридин-2-сульфонамид
437		6-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифторофенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

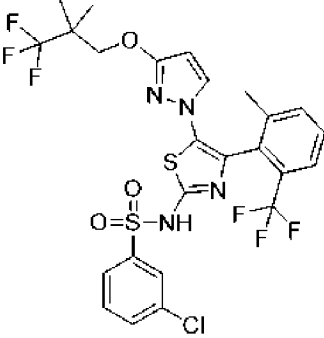
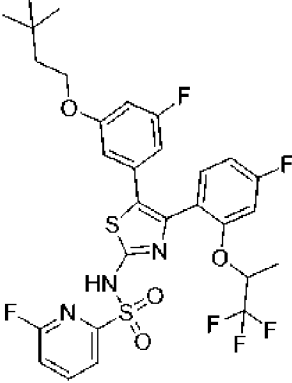
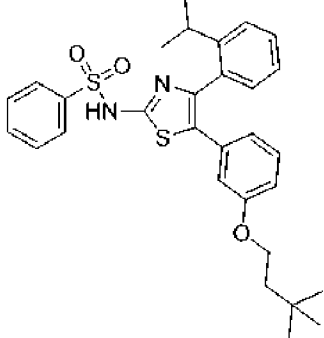
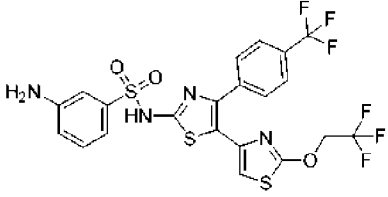
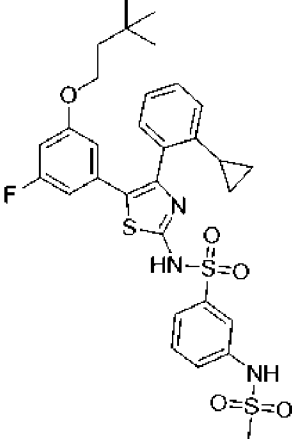


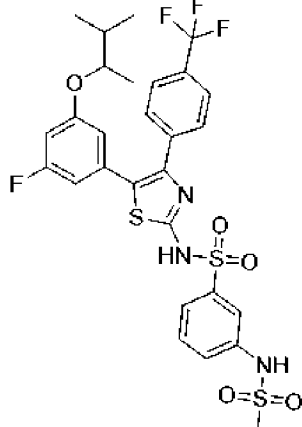
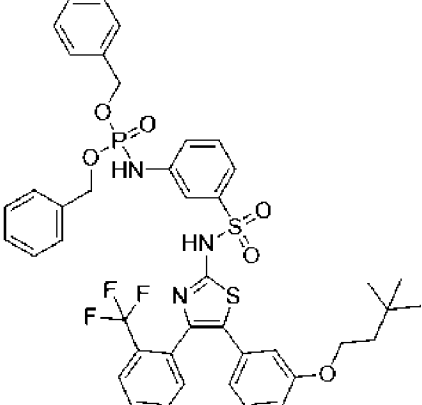
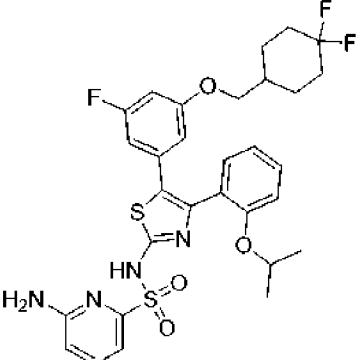
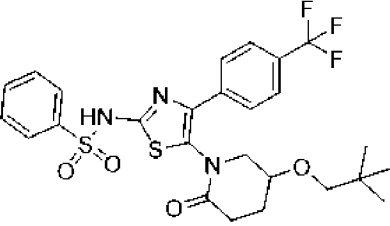
505		N-[5-[3-[(3E)-3-(1-фторэтилиден)циклопентил]пиразол-1-ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
55		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
82		3-амино-N-[5-[2-(2,2-диметилпропокс)-1,3-тиазол-4-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
270		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2,2,2-трифторо-1-гидроксиэтил)бензолсульфонамид
152		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

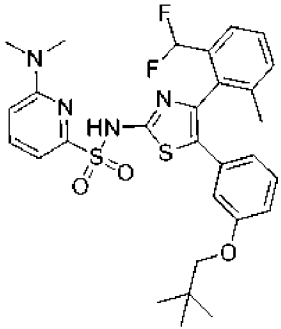
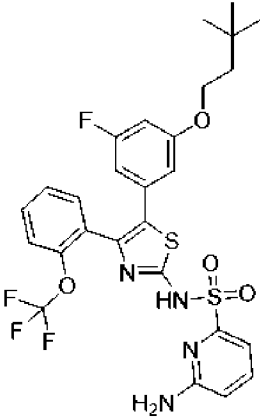
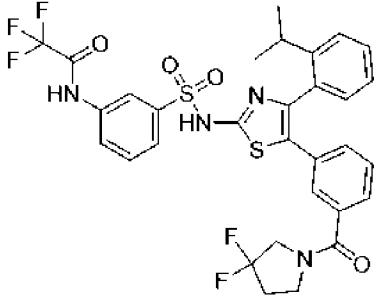
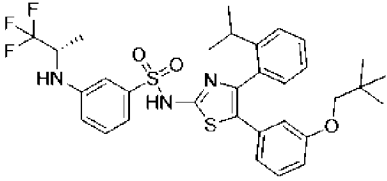
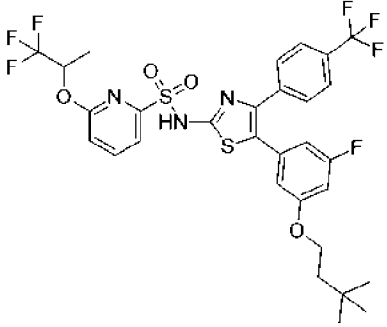
99		3-амино-N-[5-[5-хлоро-4-(3,3-диметилбутокс)тиофен-2-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
217		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилпиразол-3-сульфонамид
219		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
522		N-(5-(3-фторо-5-(2-метилпрог-1-ен-1-ил)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид

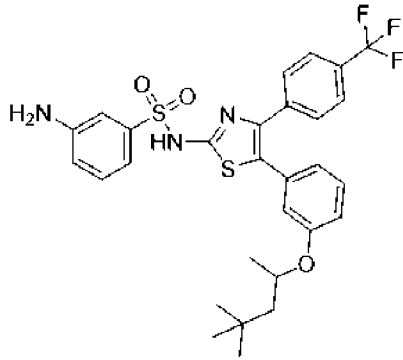
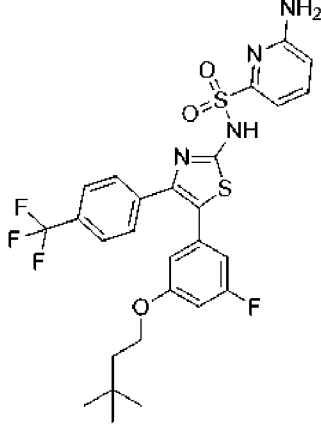
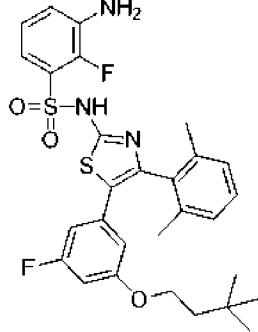
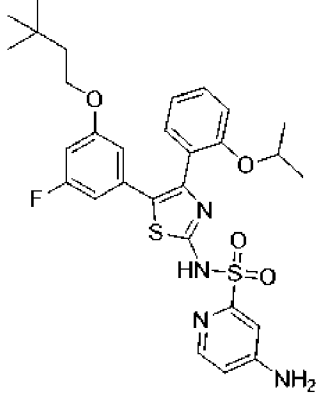
156		3-амино-N-[4-(2-циклопропилфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
401		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(1,1,1-трифторопропан-2-илокси)пиридин-2-сульфонамид
407		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-[метил(2,2,2-трифтороэтил)амино]пиридин-2-сульфонамид
155		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-5-(метансульфонамидо)пиридин-3-сульфонамид
215		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

122		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксн)-5-фторофеннл]-4-(2-пропан-2-илоксифеннл)-1,3-тиазол-2-нл]-3-гндрокснбензолсульфонамнд
256		N-[5-[3-фторо-5-(3-пропан-2-нлфеннл)феннл]-4-[4-(трнфторметнл)феннл]-1,3-тиазол-2-нл]-1-метнлпнразол-3-сульфонамнд
440		N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифеннл)-5-[3-(3,3-днметнлбутоксн)-5-фторофеннл]-1,3-тиазол-2-нл]-6-[(3,3-днфторцнклобутил)метоксн]пнрндын-2-сульфонамнд
418		N-[4-(2,6-днметнлфеннл)-5-[3-(2,2-днметнлпропоксн)феннл]-1,3-тиазол-2-нл]-6-(1,1,1-трнфторо-2-метнлпропан-2-нл)окснпнрндын-2-сульфонамнд
523		N-(5-(3-(3,3-днметнлбутоксн)феннл)-4-(4-(трнфторметнл)феннл)тиазол-2-нл)-3-метокснбензолсульфонамнд

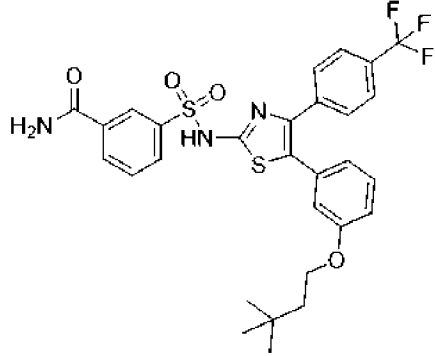
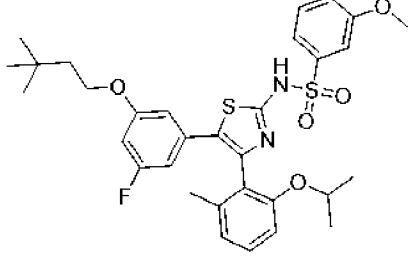
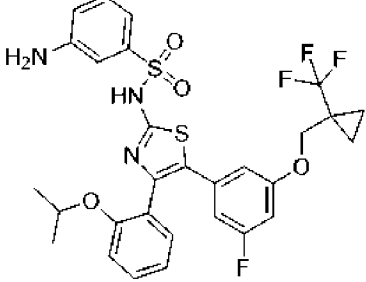
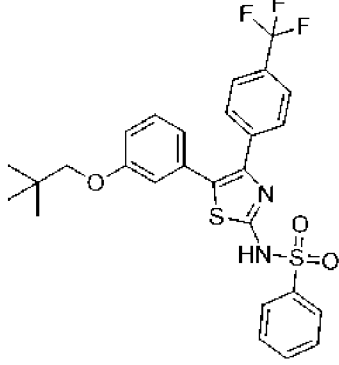
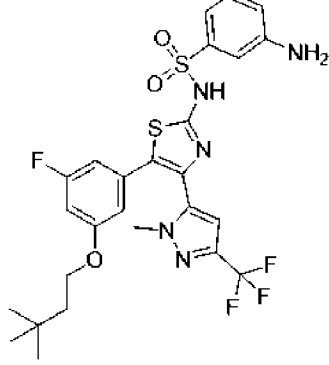
524		3-хлоро-N-(4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
185		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(1,1,1-трифторопропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-фторопиридин-2-сульфонамид
357		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
79		3-амино-N-[5-[2-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3-тиазол-4-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
128		N-[4-(2-циклопропилфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид

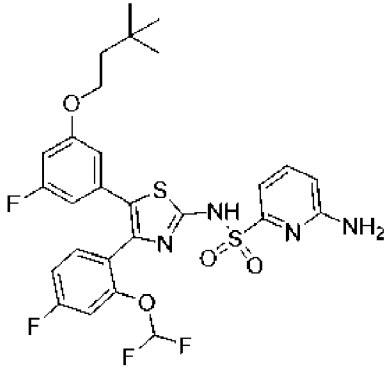
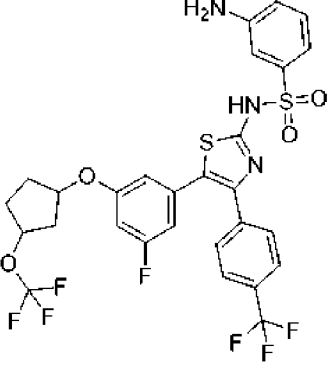
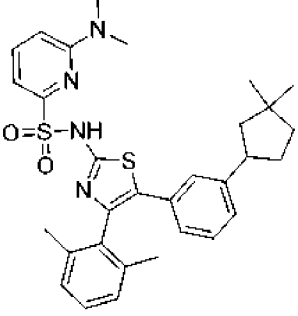
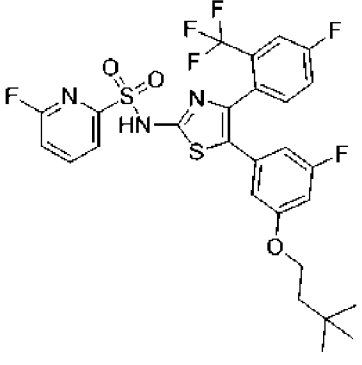
63		<p>N-[5-[3-фторо-5-(3-метилбутан-2-илокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
525		<p>дибензил (3-(N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)фосфорамидат</p>
368		<p>6-амино-N-[5-[3-[(4,4-дифтороциклогексил)метокси]-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
250		<p>N-[5-[5-(2,2-диметилпропокси)-2-оксопиперидин-1-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

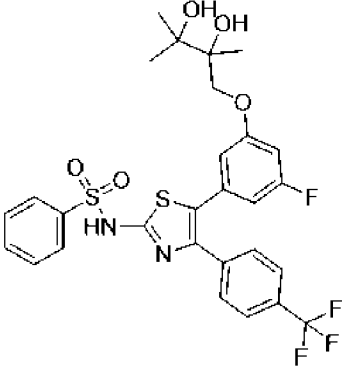
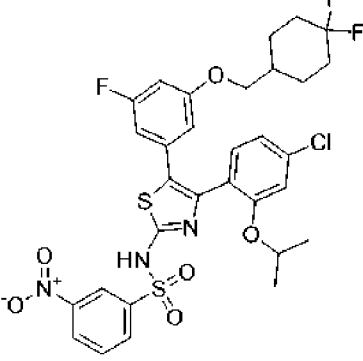
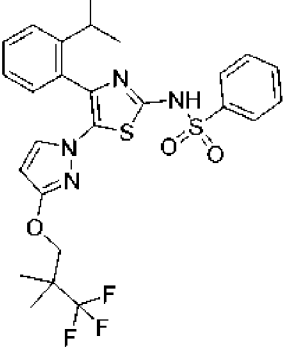
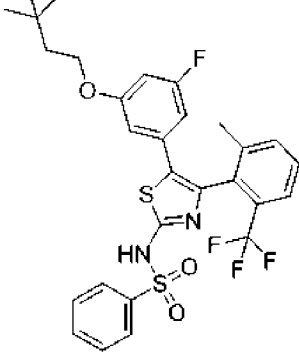
351		N-[4-[2-(дифторометил)-6-метилфенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
205		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметоксид)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
482		N-[3-[[5-[3-(3,3-дифторопирролидин-1-карбонил)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]фенил]-2,2,2-трифторацетамид
430		N-[5-[3-(2,2-диметилпропоксид)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]амино]бензолсульфонамид
526		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-6-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)пиридин-2-сульфонамид

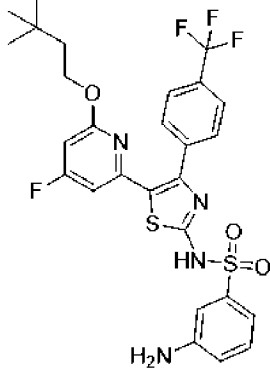
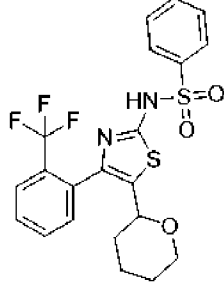
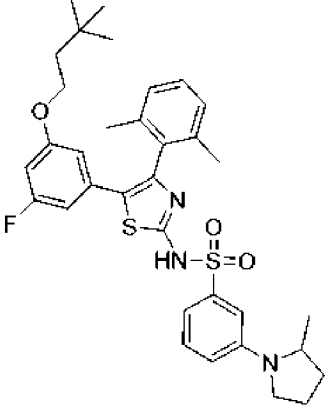
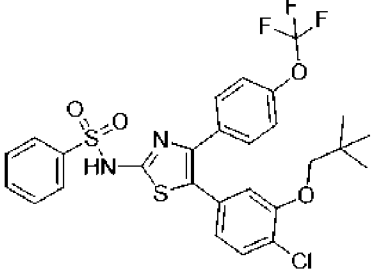
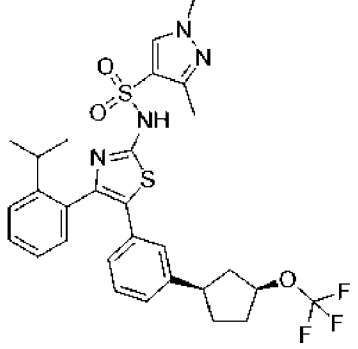
527		3-амино-N-(5-(3-((4,4- диметилпентан-2-ил)окси)фенил)- 4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
154		6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид
25		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол- 2-ил]-2-фторобензолсульфонамид
187		4-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид

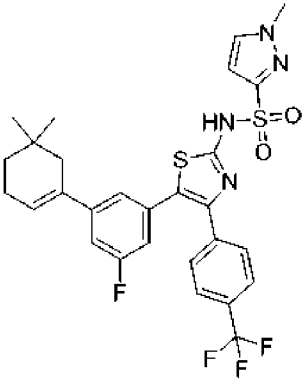
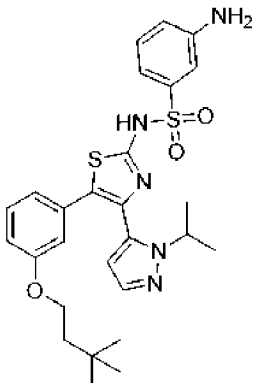
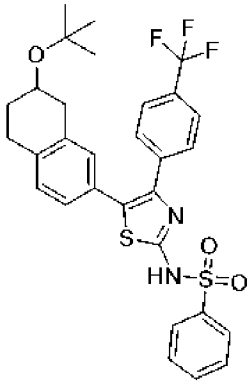
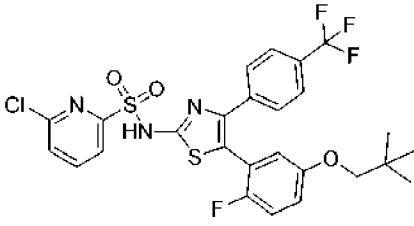
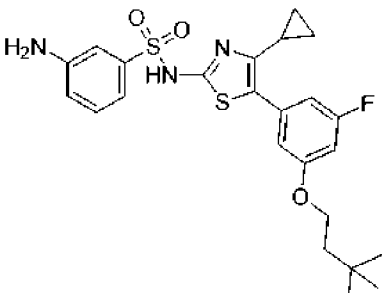


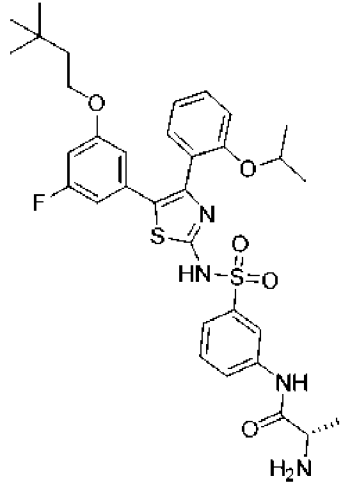
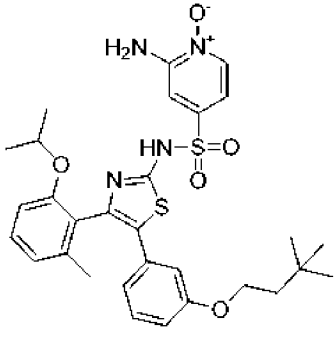
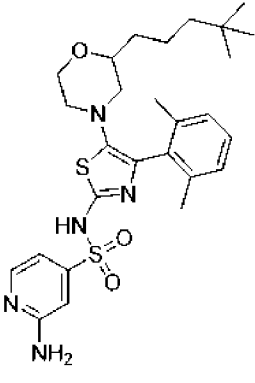
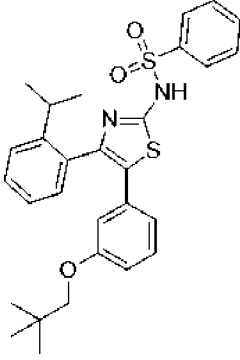
528		3-(N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)сульфамоил)бензамид
275		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6- пропан-2-илокси)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-3- метоксибензолсульфонамид
131		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-[[1- (трифторметил)циклопропил]мет окси]фенил]-4-(2-пропан-2- илокси)фенил]-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
257		N-[5-[3-(2,2- диметилпропокси)фенил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
529		3-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H- пиразол-5-ил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид

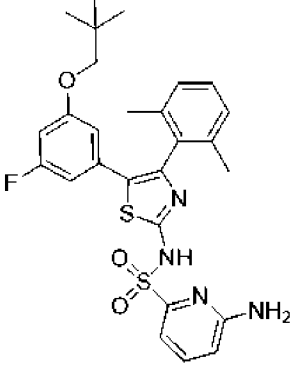
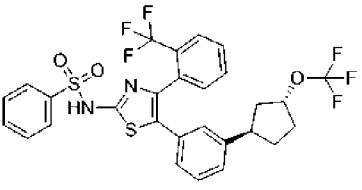
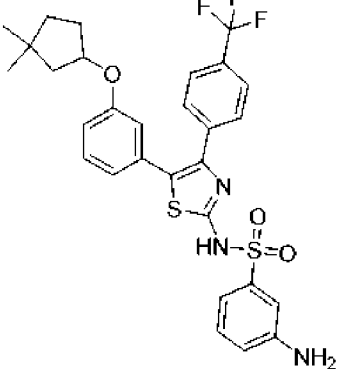
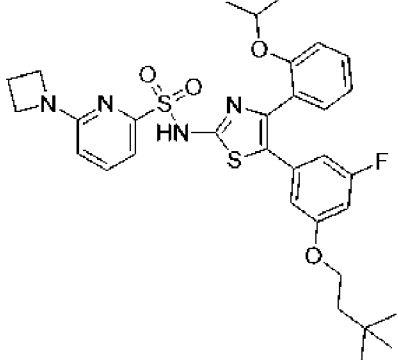
228		6-амино-N-[4-[2-(дифторметокси)-4-фторофенил]-5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
43B		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-[3-(трифторметокси)циклопентил]оксифенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
342		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
163		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-фторопиридин-2-сульфонамид

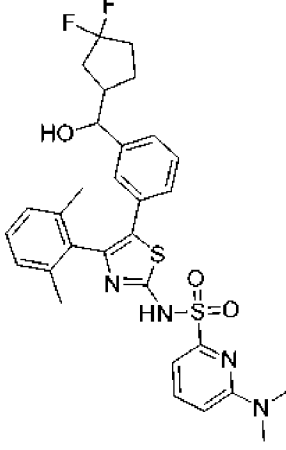
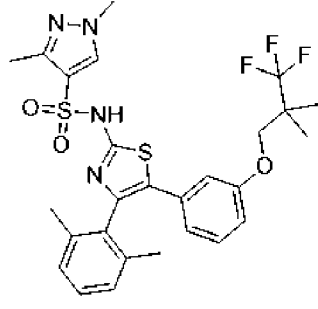
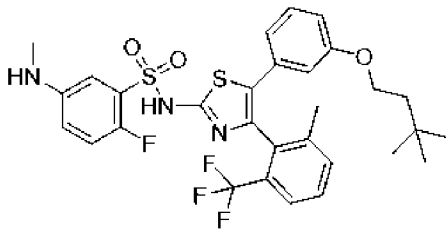
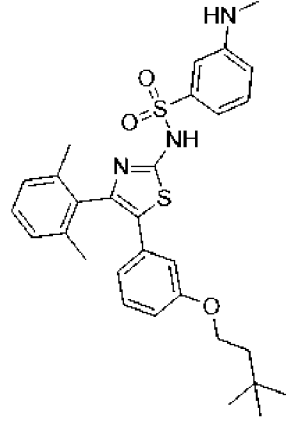
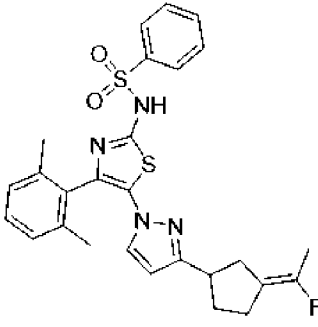
295		N-[5-[3-(2,3-дигидрокси-2,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
530		N-(4-(4-хлоро-2-изопропоксифенил)-5-(3-((4,4-дифтороциклогексил)метокси)-5-фторофенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид
442		N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
2		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

126		3-амино-N-[5-[6-(3,3- диметилбутокс)-4- фторопиридин-2-ил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
531		N-(5-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)- 4-(2- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
266		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5- фторофенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]- 3-(2-метилпирролидин-1- ил)бензолсульфонамид
532		N-(5-(4-хлоро-3- (неопентилокси)фенил)-4-(4- (трифторметокси)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
46A1		1,3-диметил-N-[4-(2-пропан-2- илфенил)-5-[3-[(1R,3S)-3- (трифторметокси)циклопентил]фе- нил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4- сульфонамид

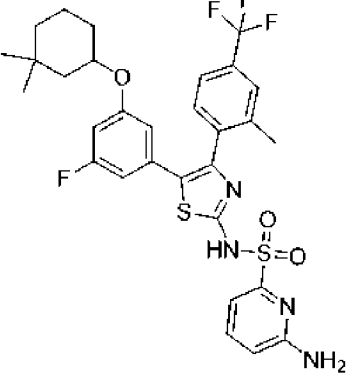
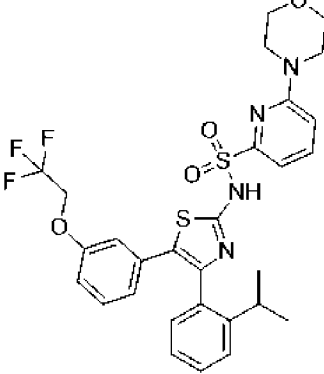
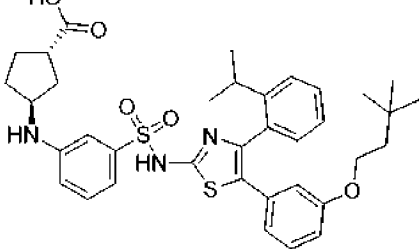
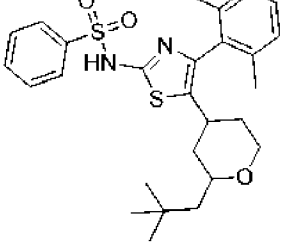
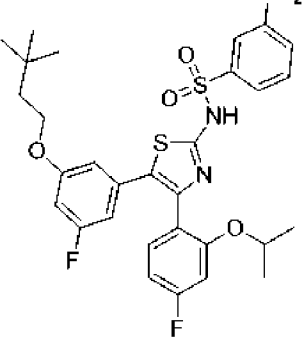
533		N-(5-(5-фторо-3',3'-диметил-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид
534		3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
89		N-[5-[7-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
62		6-хлоро-N-[5-[5-(2,2-диметилпропоксифторофенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
535		3-амино-N-(4-циклопропил-5-(3-(3,3-диметилбутоксифторофенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

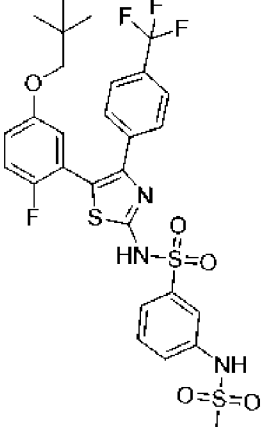
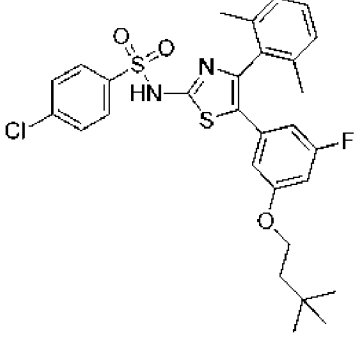
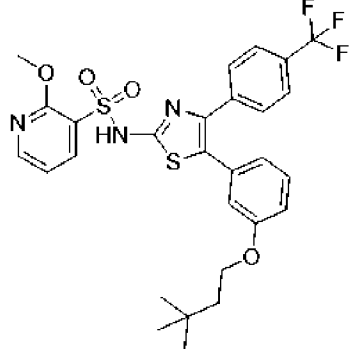
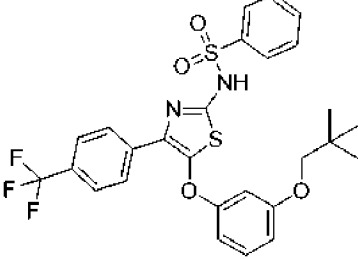
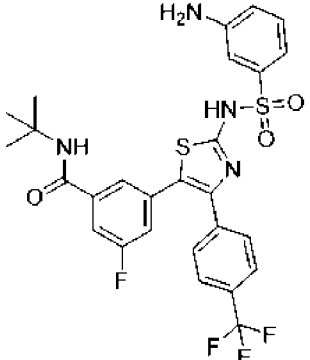
132		(2S)-2-амино-N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]фенил]пропанами д
371		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2-метил-6-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-оксидопиридин-1-иум-4-сульфонамид
37		2-амино-N-[5-[2-(4,4-диметилпентил)морфолин-4-ил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
278		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

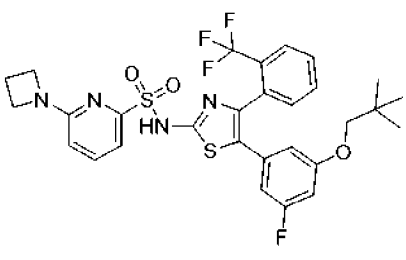
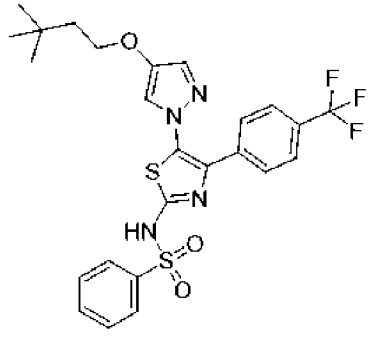
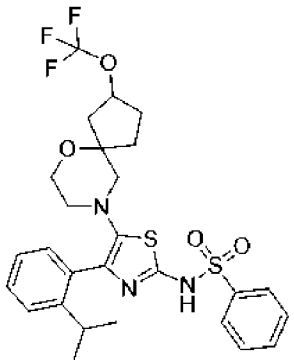
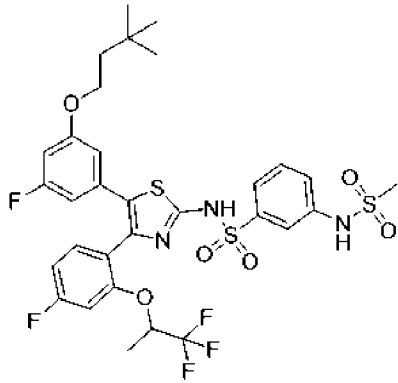
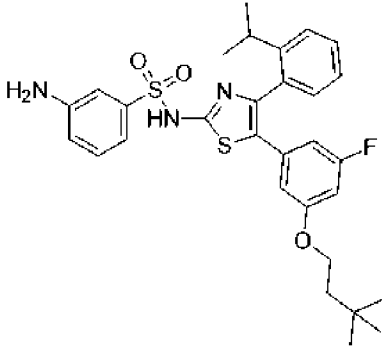
293		6-амино-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
44B2		N-[5-[3-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
84		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)оксифенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
277		6-(азетидин-1-ил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

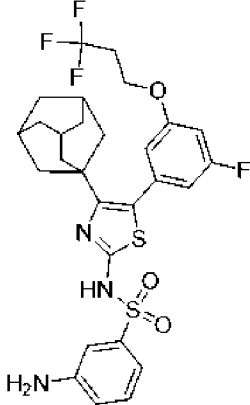
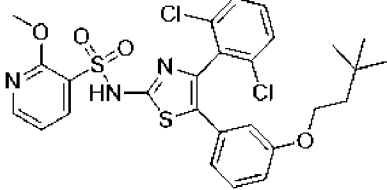
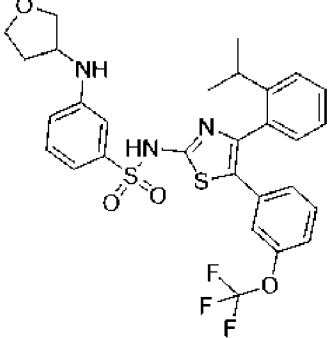
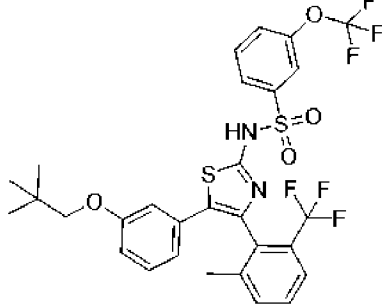
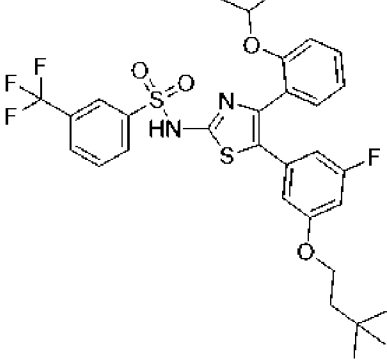
395		N-[5-[3-[(3,3-дифтороциклопентил)-гидроксиметил]фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
6		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид
389		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторо-5-(метиламино)бензолсульфонамид
27		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метиламино)бензолсульфонамид
507		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-[(3E)-3-(1-фторэтилиден)циклопентил]пиразол-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид



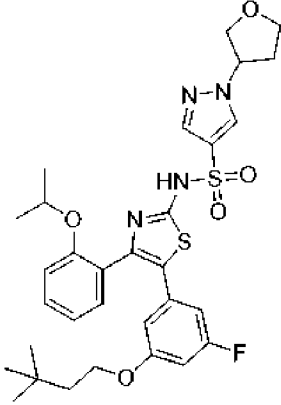
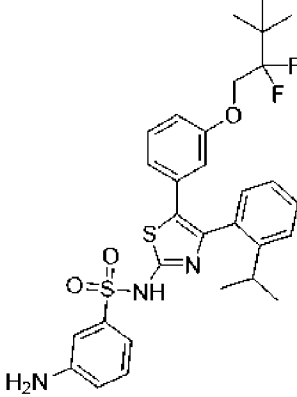
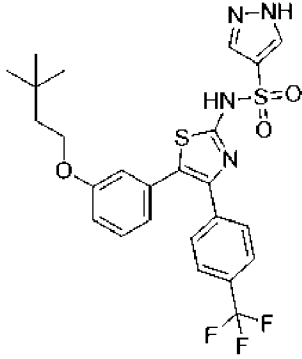
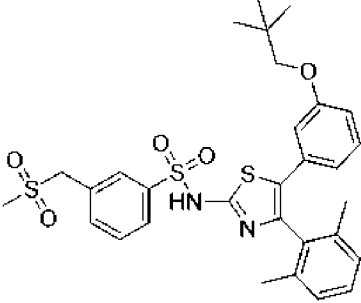
225		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклогексил)окси-5-фторофенил]-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
450		6-морфолин-4-ил-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
424		(1S,3S)-3-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]анилино]циклопентан-1-карбоновая кислота
384		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[2-(2,2-диметилпропил)оксан-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
272		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-фторо-2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

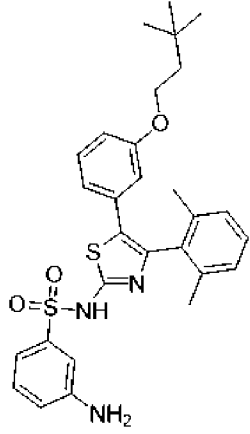
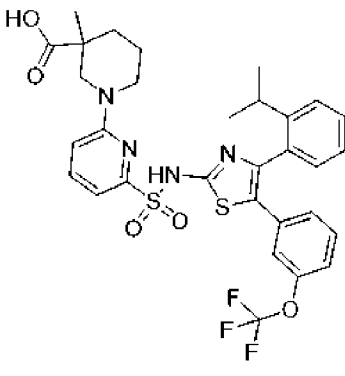
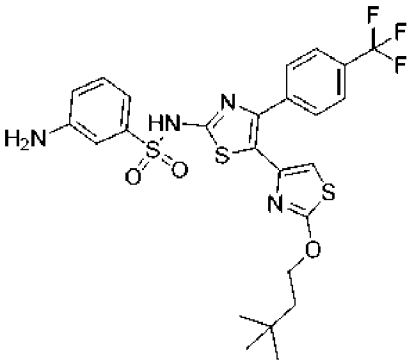
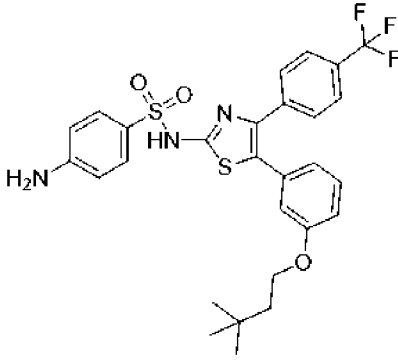
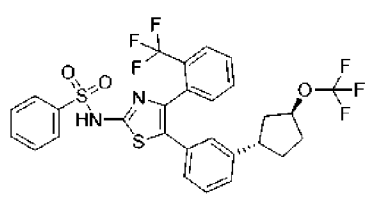
58		N-[5-[5-(2,2-диметилпропокси)-2-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
536		4-хлоро-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
537		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид
74		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенокси]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
238		3-[2-[(3-аминофенил)сульфониламино]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил]-N-(трет-бутил-5-фторобензамид

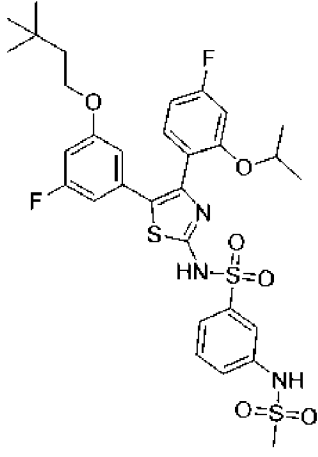
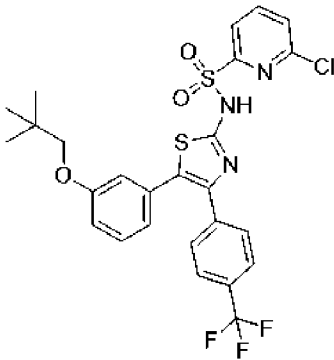
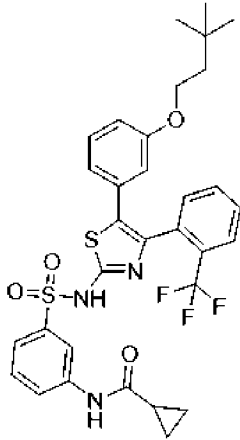
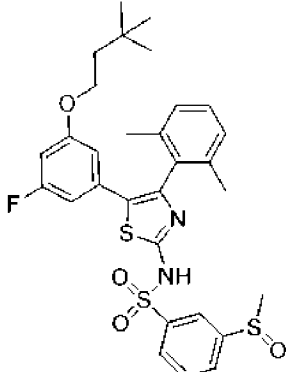
282		6-(азетидин-1-ил)-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
94		N-[5-[4-(3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
493		N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
148		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(1,1,1-трифторпропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
11		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

538		N-(4-(адамантан-1-ил)-5-(3-фторо-5-(3,3,3-трифторопропокси)фенил)тиазол-2-ил)-3-аминобензолсульфонамид
264		N-[4-(2,6-дихлорфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-метоксипиридин-3-сульфонамид
494		3-(оксолан-3-иламино)-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(трифторметоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
314		N-[5-[3-(2,2-диметилпропоксифенил)-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(трифторметокси)бензолсульфонамид
539		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-ил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид

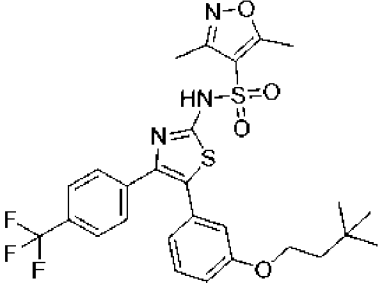
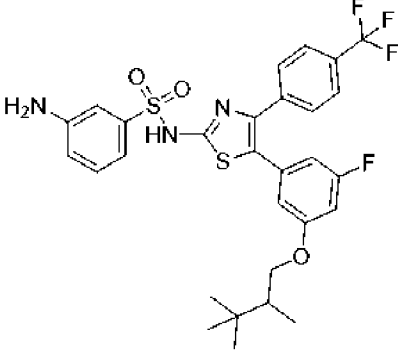
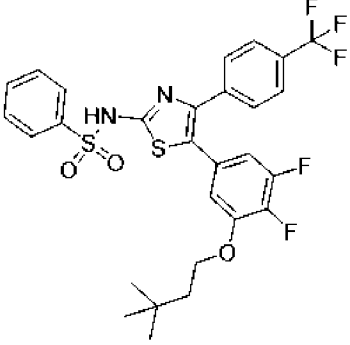
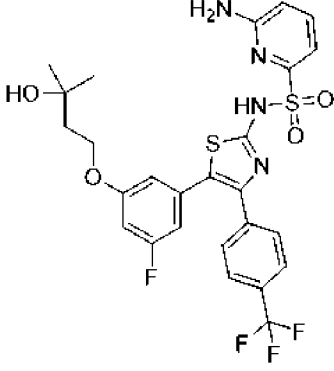
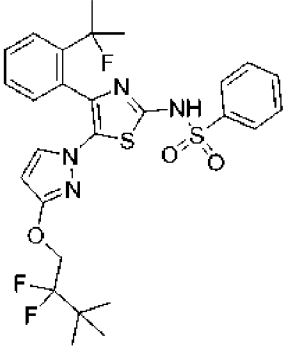
180		6-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутокс)-4-фторопиридин-2-ил]-4-(4-фторо-2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
222		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-4,5-дифторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
202		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3-трифторо-2-метилпропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
540		N-(5-(3-(3,3-диметилциклогексил)-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид

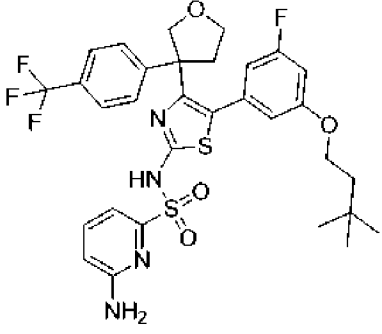
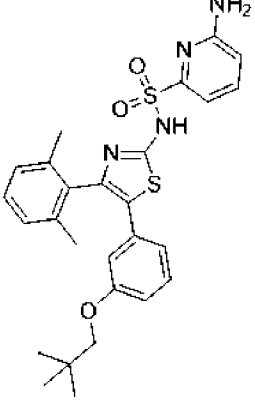
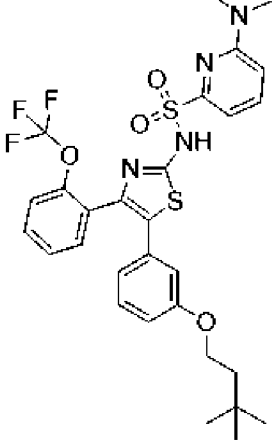
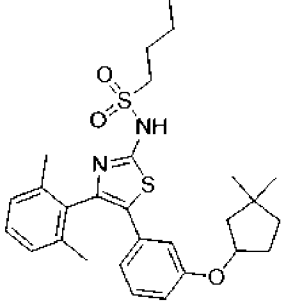
112		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1-(оксолан-3-ил)пиразол-4-сульфонамид
490		3-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
541		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид
336		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метилсульфонилметил)бензолсульфонамид

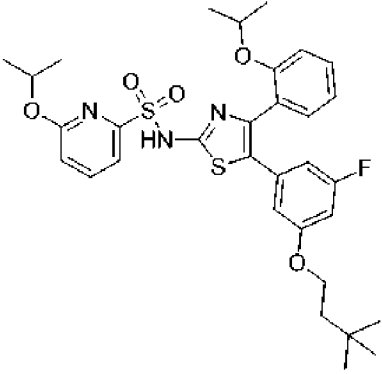
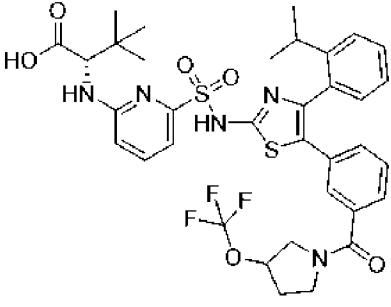
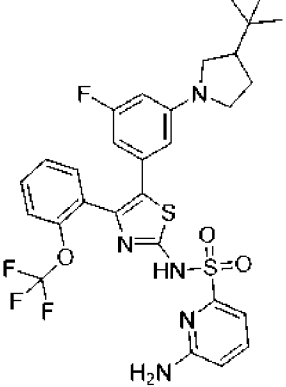
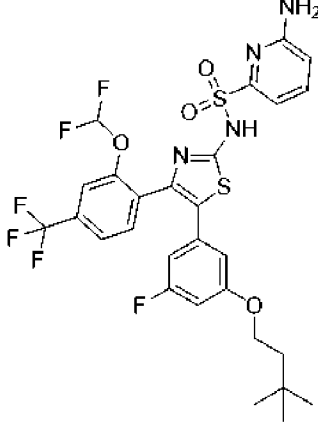
364		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
504		3-метил-1-[6-[[4-(2-пропан-2- илфенил)-5-[3- (трифторметокси)фенил]-1,3- тиазол-2- ил]сульфамоил]пиридин-2- ил]пиперидин-3-карбоновая кислота
542		3-амино-N-(2-(3,3- диметилбутоксифенил)-4'-(4- (трифторметил)фенил)-[4,5'- битиазол]-2'- ил)бензолсульфонамид
543		4-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
44A2		N-[5-[3-[(1R,3R)-3- (трифторметокси)циклопентил]фе нил]-4-[2-(трифторметил)фенил]- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид

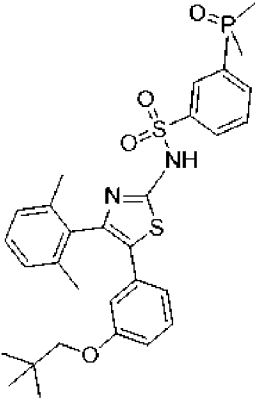
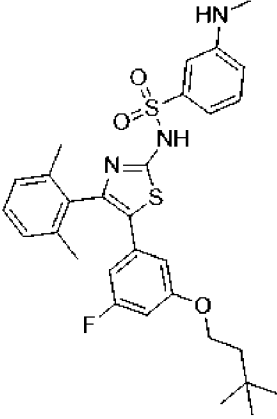
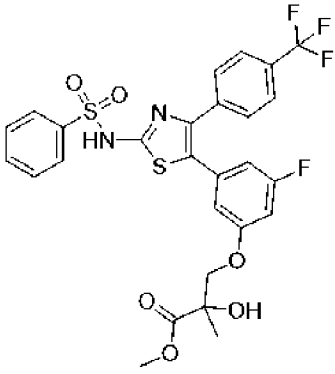
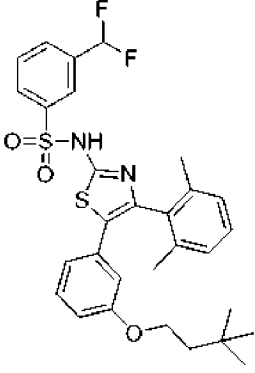
133		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(4-фторо-2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
57		<p>6-хлоро-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
19		<p>N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]циклопропанкарбоксамид</p>
259		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-метилсульфинилбензолсульфонамид</p>

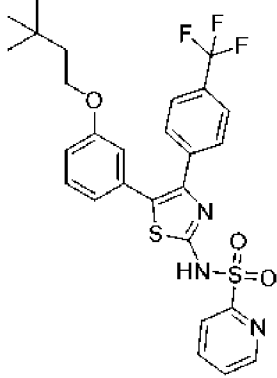
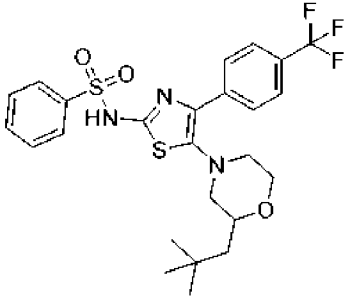
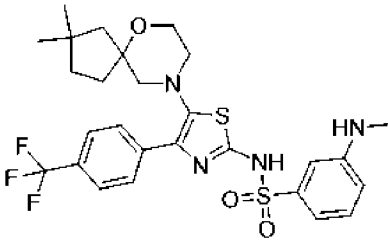
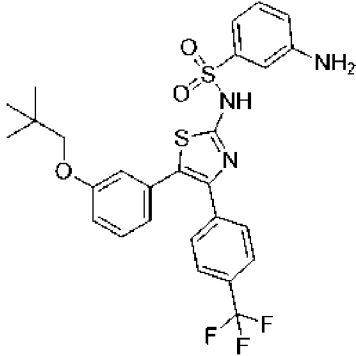
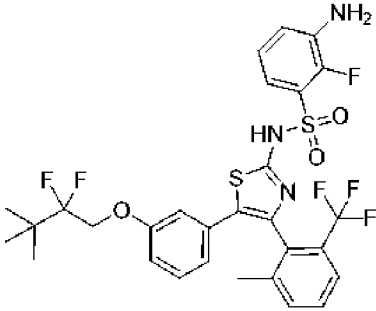


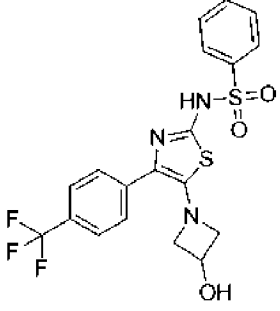
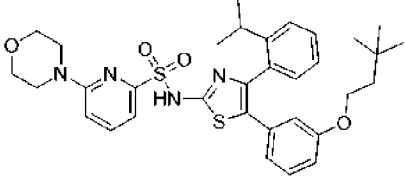
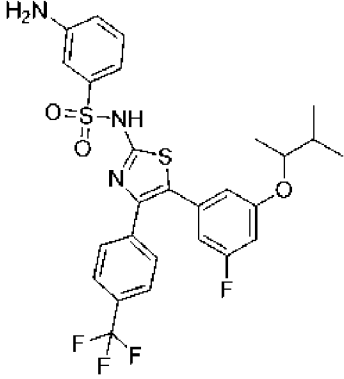
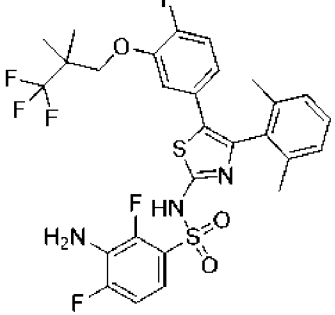
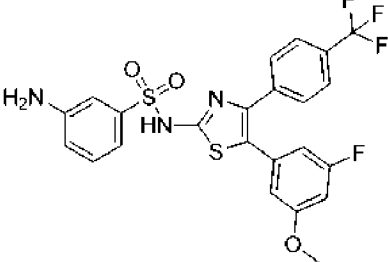
75		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3,5-диметил-1,2-оксазол-4-сульфонамид
544		3-амино-N-(5-(3-фторо-5-(2,3,3-триметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
212		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4,5-дифторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
201		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3-гидрокси-3-метилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
470		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил)-4-[2-(2-фторопропан-2-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

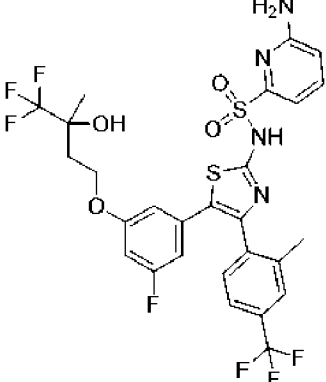
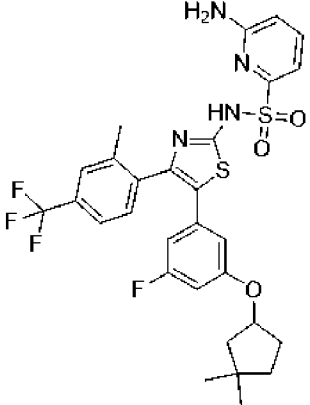
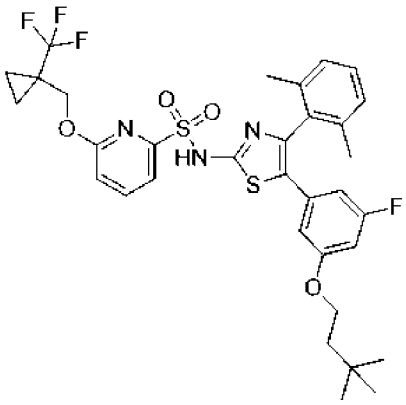
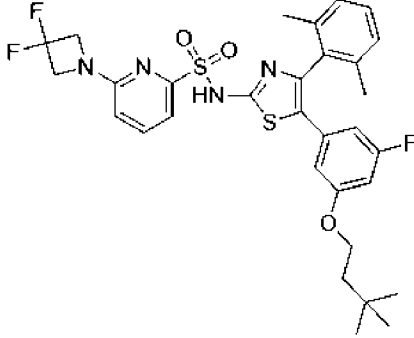
545		6-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил)-4-(3-(4-(трифторметил)фенил)тетрагидрофуран-3-ил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамид
303		6-амино-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
332		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-[2-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
546		N-(5-(3-((3,3-диметилциклопентил)окси)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бутан-1-сульфонамид

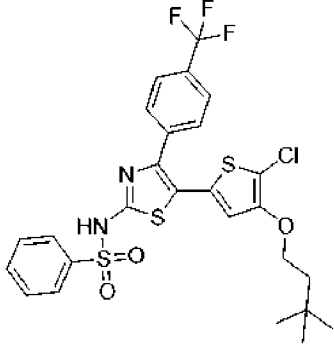
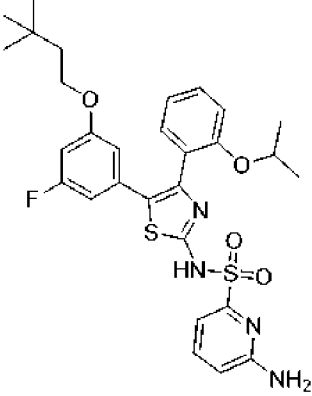
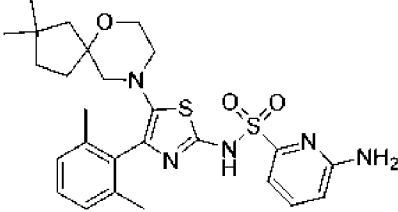
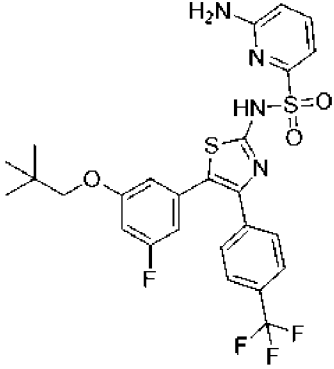
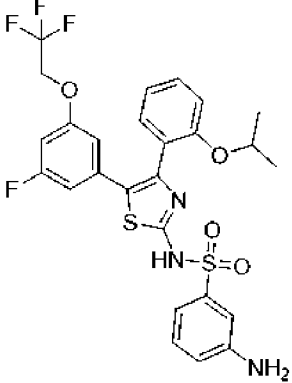
323		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-пропан-2-илоксипиридин-2-сульфонамид
484		(2S)-3,3-диметил-2-[[[6-[[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-карбонил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]амино]бутановая кислота
291		6-амино-N-[5-[3-(3-трет-бутилпирролидин-1-ил)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
209		6-амино-N-[4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

298		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-диметилфосфорилбензолсульфонамид
230		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метиламино)бензолсульфонамид
279		метил 3-[3-[2-(бензолсульфонамидо)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил]-5-фторофенокси]-2-гидрокси-2-метилпропаноат
22		3-(дифторометил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

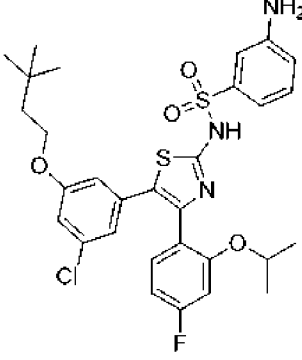
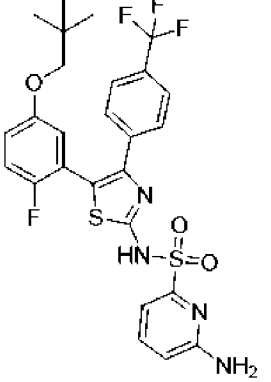
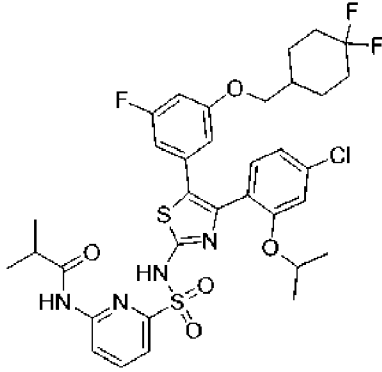
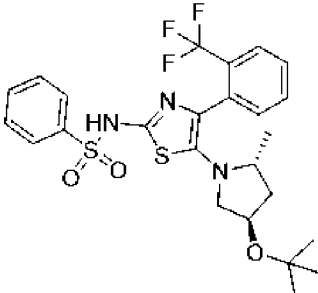
116		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
263		N-[5-[2-(2,2-диметилпропил)морфолин-4-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
377		N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метиламино)бензолсульфонамид
60		3-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
396		3-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторобензолсульфонамид

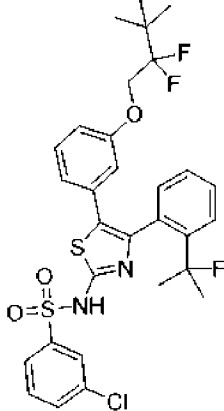
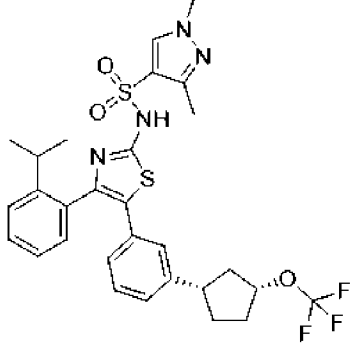
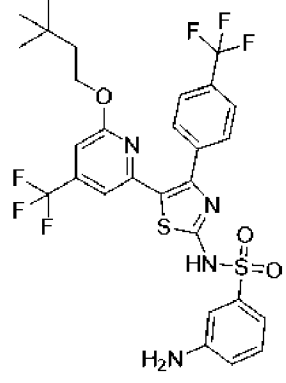
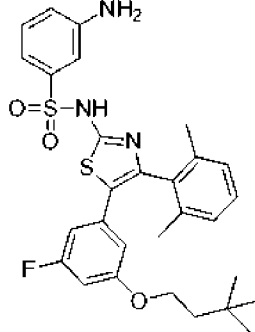
547		N-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
443		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-морфолин-4-илпиридин-2-ил]сульфонамид
53		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3-метилбутан-2-илокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
454		3-амино-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[4-фторо-3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2,4-дифторобензолсульфонамид
548		3-амино-N-(5-(3-фторо-5-метоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

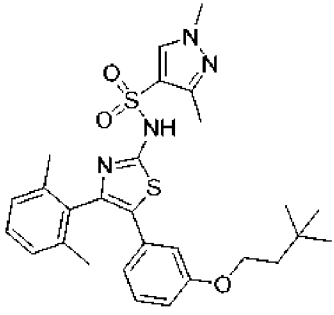
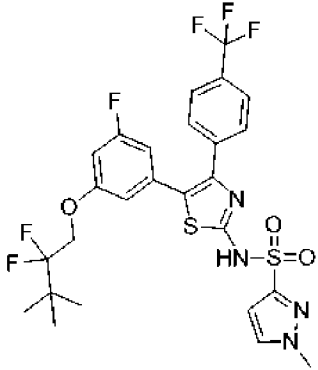
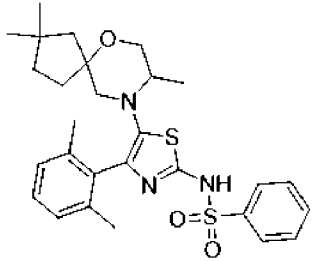
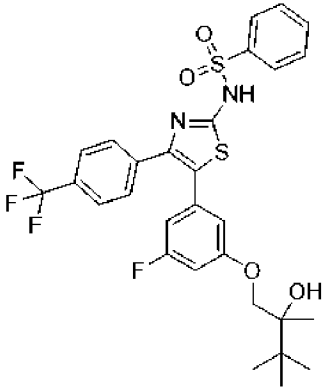
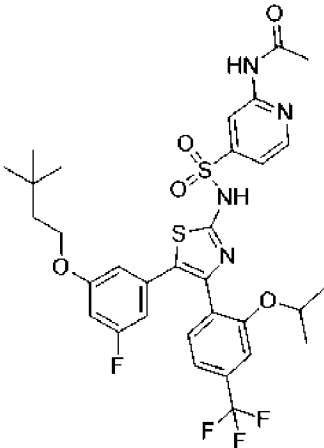
207		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(4,4,4-трифторо-3-гидрокси-3-метилбутоксифенил)-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
226		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси-5-фторофенил]-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
449		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-[[1-(трифторметил)циклопропил]метокси]пиридин-2-сульфонамид
457		6-(3,3-дифтороазетидин-1-ил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

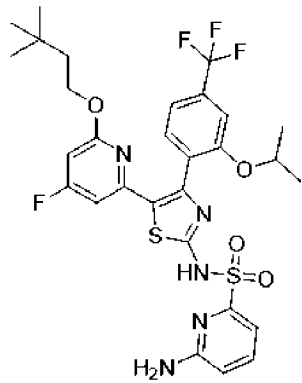
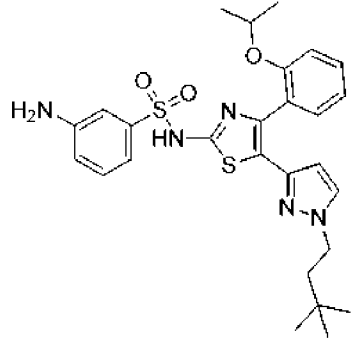
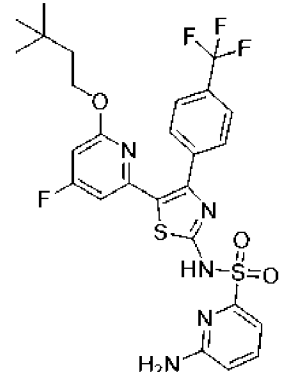
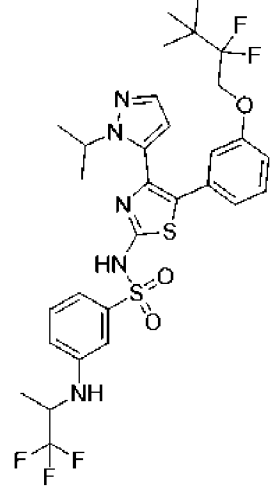
91		N-[5-[5-хлоро-4-(3,3-диметилбутокситиофен-2-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
144		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокситиофен-2-ил)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
316		6-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
70		6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокситиофен-2-ил)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
119		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(2,2,2-трифторэтокситиофен-2-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

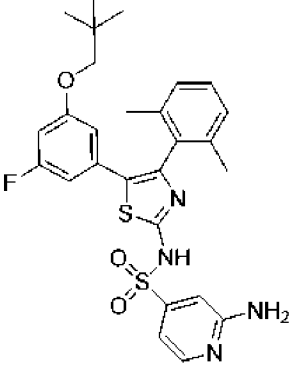
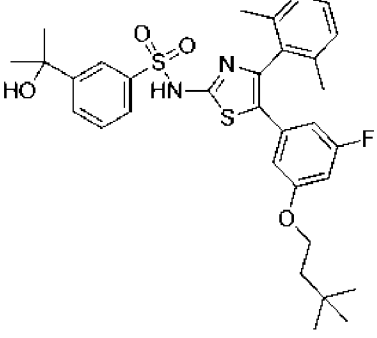
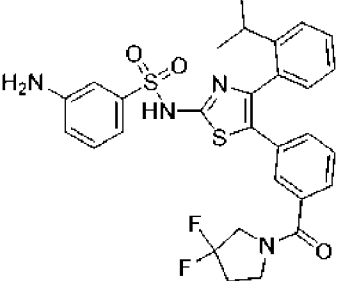
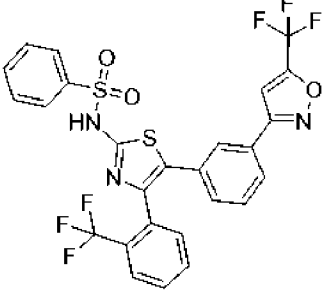
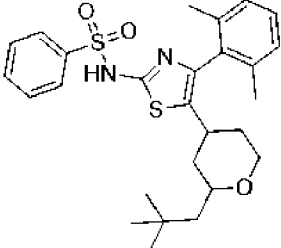


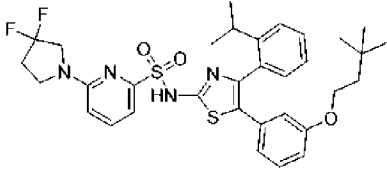
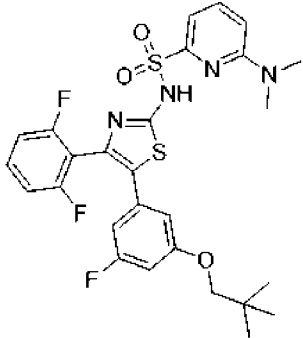
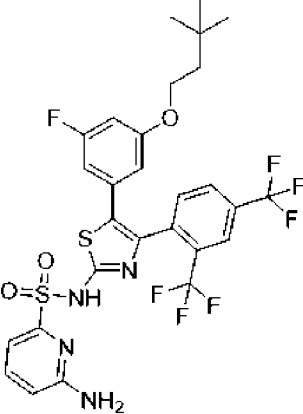
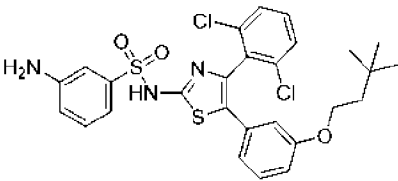
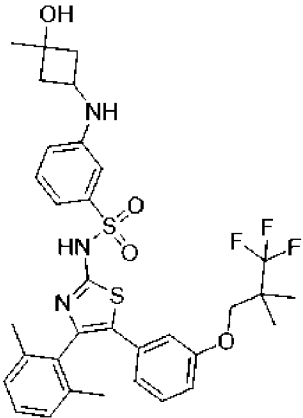
276		3-амино-N-[5-[3-хлоро-5-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-фторо-2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
61		6-амино-N-[5-[5-(2,2-диметилпропоксифенил)-2-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
549		N-(6-(N-(4-(4-хлоро-2-изопропоксифенил)-5-(3-((4,4-дифтороциклогексил)метокси)-5-фторофенил)тиазол-2-ил)сульфамойл)пиридин-2-ил)изобутирамид
503		N-[5-[(2R,4R)-2-метил-4-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

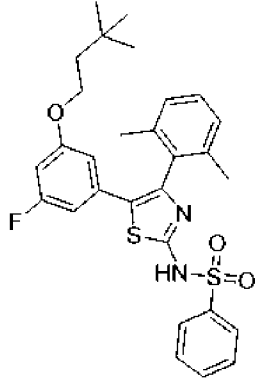
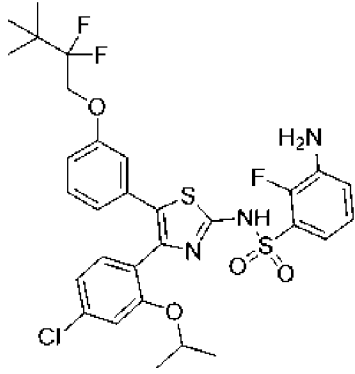
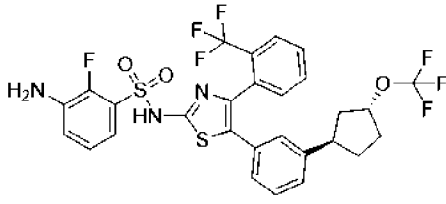
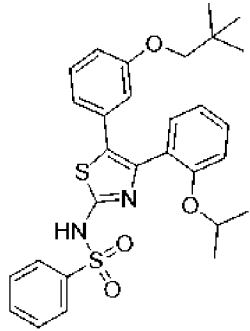
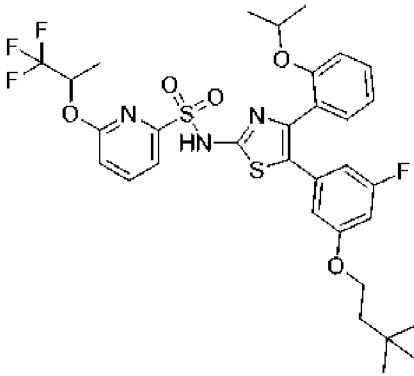
508		3-хлоро-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(2-фторопропан-2-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
46B1		1,3-диметил-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид
138		3-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
7		3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

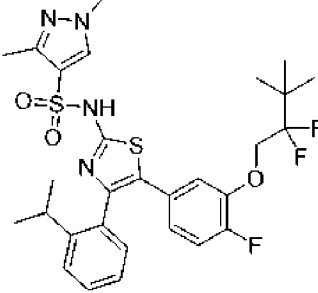
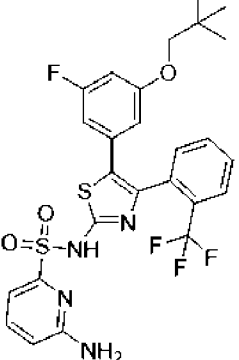
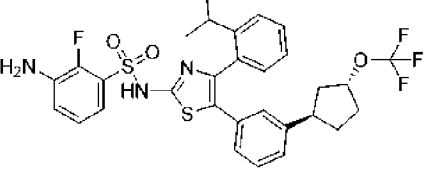
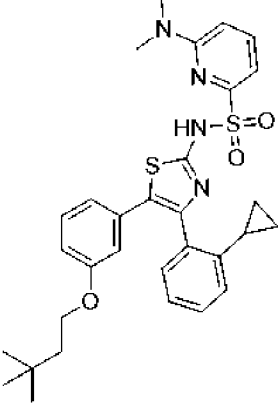
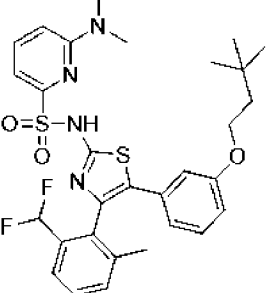
413		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид
213		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилпиразол-3-сульфонамид
403		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-(3,3,8-триметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
206		N-[5-[3-фторо-5-(2-гидрокси-2,3,3-триметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
246		N-[4-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]ацетамид

178		6-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутоксид)-4-фторопиридин-2-ил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
115		3-амино-N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пирозол-3-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
172		6-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутоксид)-4-фторопиридин-2-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
550		N-(5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(1-изопропил-1Н-пирозол-5-ил)-1,3-тиазол-2-ил)-3-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензолсульфонамид

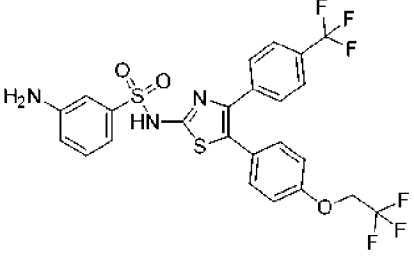
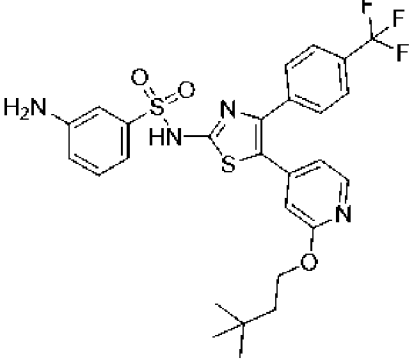
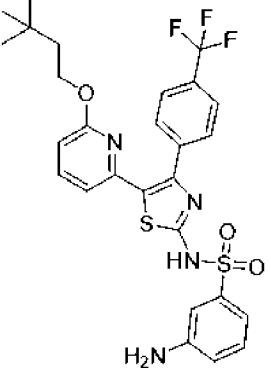
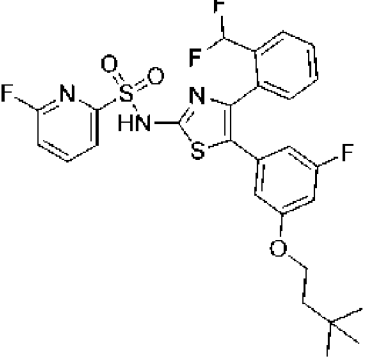
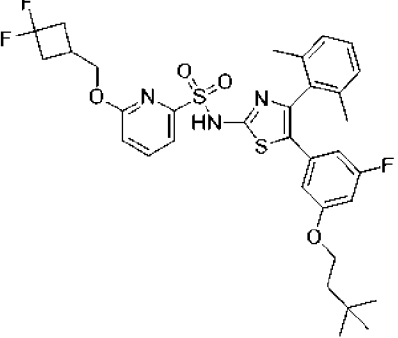
296		2-амино-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
243		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид
472		3-амино-N-[5-[3-(3,3-дифторопирролидин-1-карбонил)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
421		N-[5-[3-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
383		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[2-(2,2-диметилпропил)оксан-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

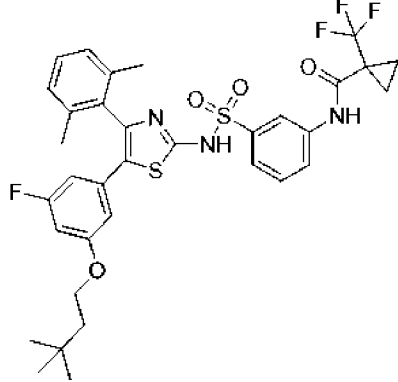
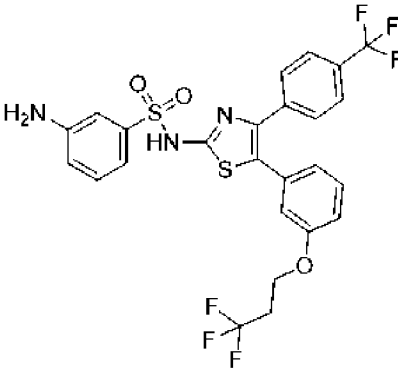
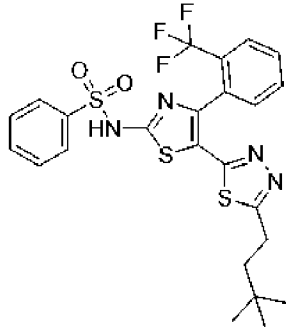
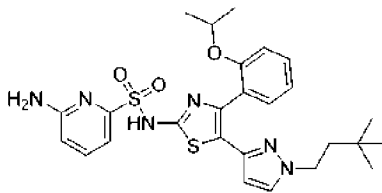
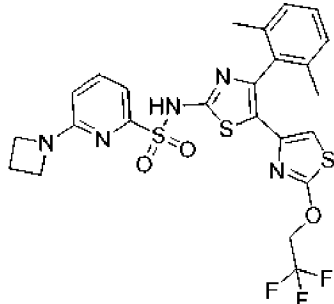
463		6-(3,3-дифторопирролидин-1-ил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
333		N-[4-(2,6-дифторофенил)-5-[3-(2,2-диметилпропоксифенил)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
204		6-амино-N-[4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
280		3-амино-N-[4-(2,6-дихлорфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
13		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]бензолсульфонамид

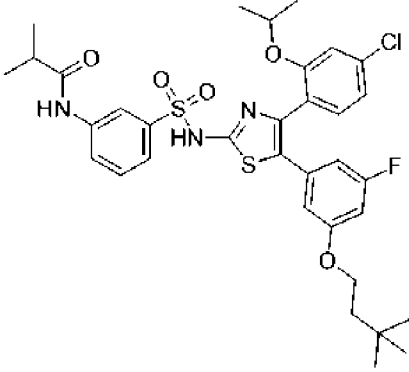
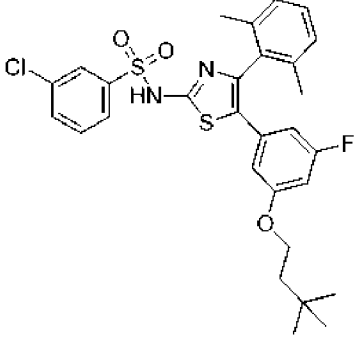
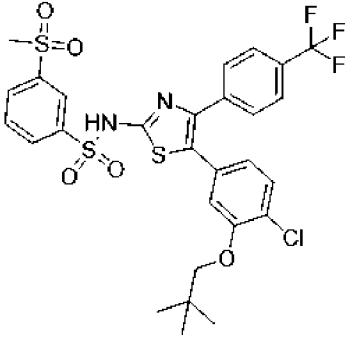
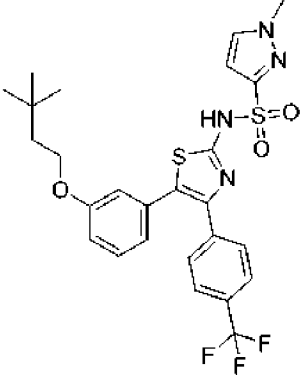
17		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
382		6-амино-N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пиразол-3-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
47A2		3-амино-2-фторо-N-[5-[3-[(1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
4		N-(4-(2-изопропоксифенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
414		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-(1,1,1-трифторпропан-2-илокси)пиридин-2-сульфонамид

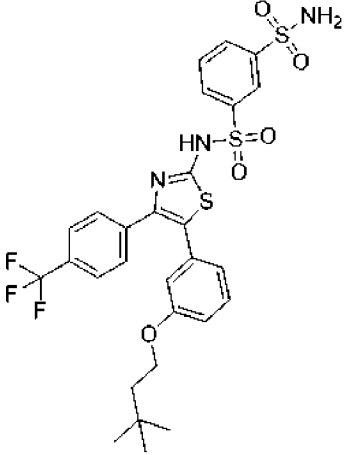
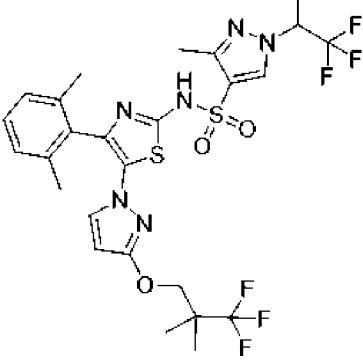
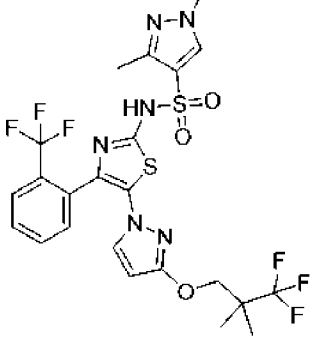
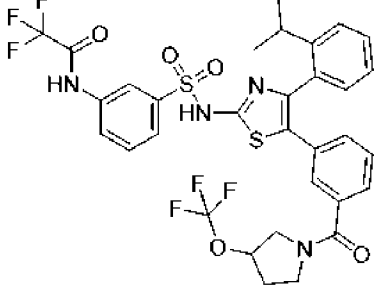
432		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокс)-4-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид
283		6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокс)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
48B2		3-амино-2-фторо-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
340		N-[4-(2-циклопропилфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокс)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
365		N-[4-[2-(дифторометил)-6-метилфенил]-5-[3-(3,3-диметилбутокс)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид

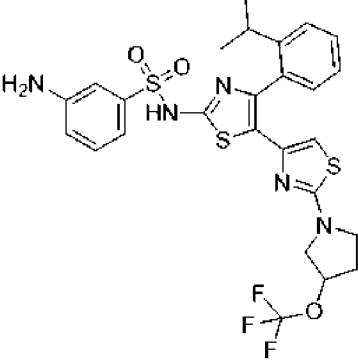
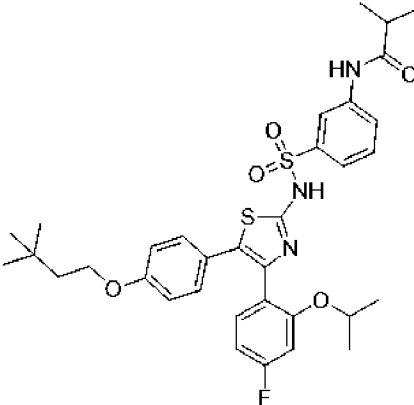
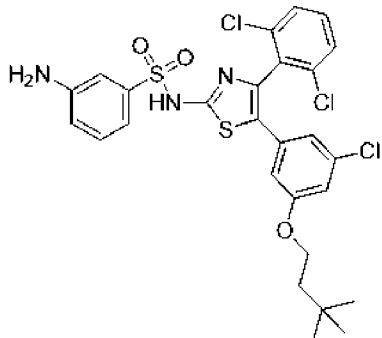
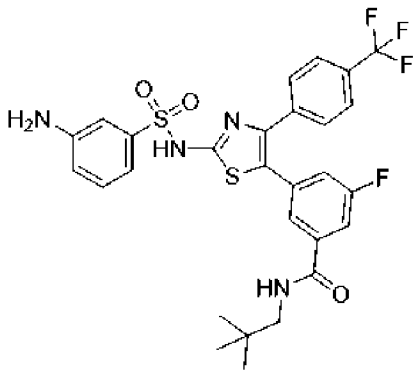
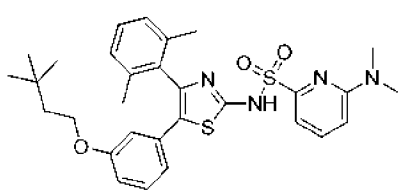


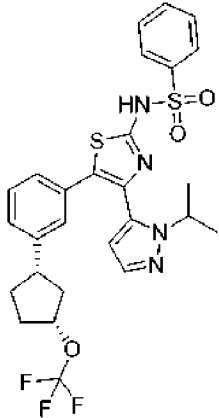
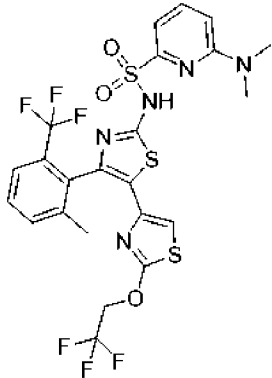
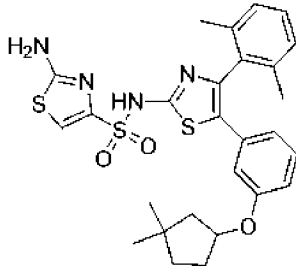
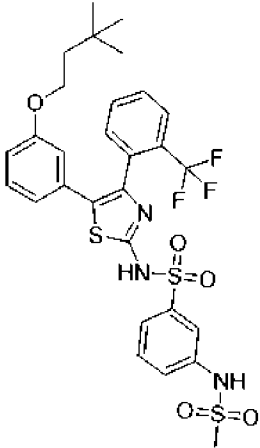
551		3-амино-N-(5-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
552		3-амино-N-(5-(2-(3,3-диметилбутоксипиридин-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
101		3-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
173		N-[4-[2-(дифлуорометил)фенил]-5-[3-(3,3-диметилбутоксифторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-фторопиридин-2-сульфонамид
447		6-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

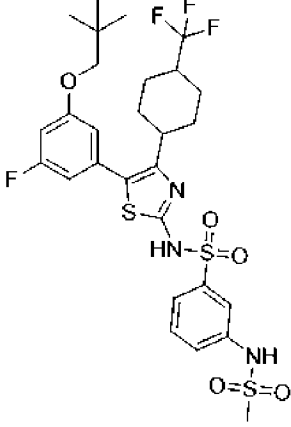
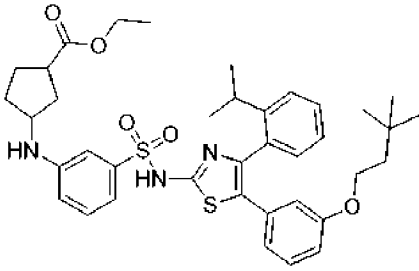
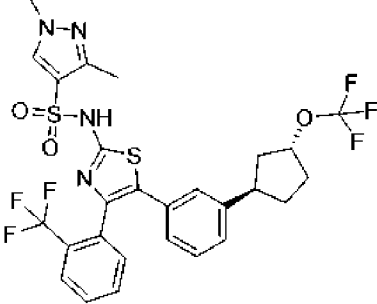
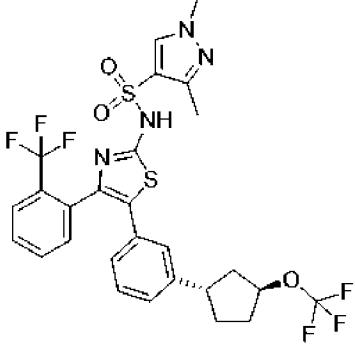
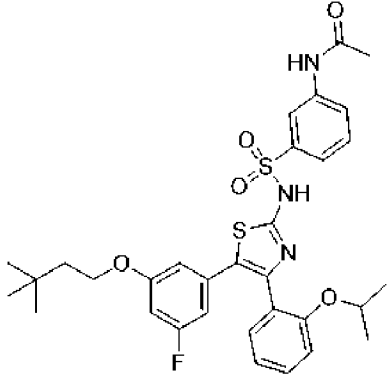
462		N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]фенил]-1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамид
553		3-амино-N-(4-(4-(трифторметил)фенил)-5-(3-(3,3,3-трифторпропокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
425		N-[5-[5-(3,3-диметилбутил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
182		6-амино-N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пиразол-3-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
320		6-(азетидин-1-ил)-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[2-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,3-тиазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

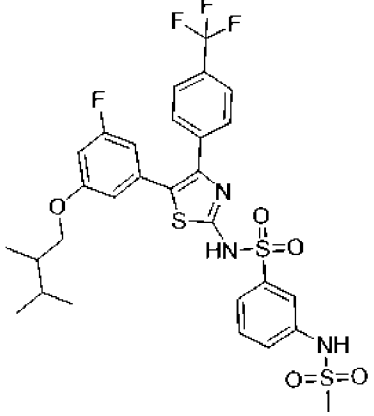
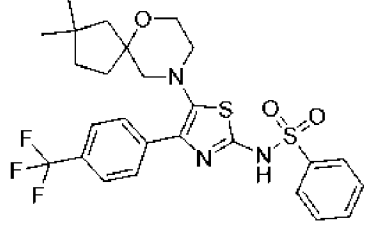
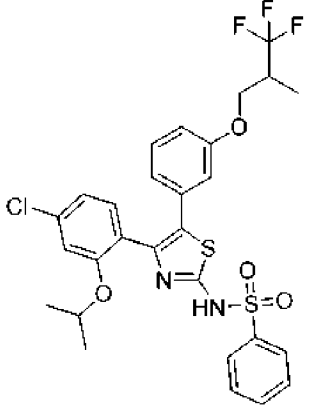
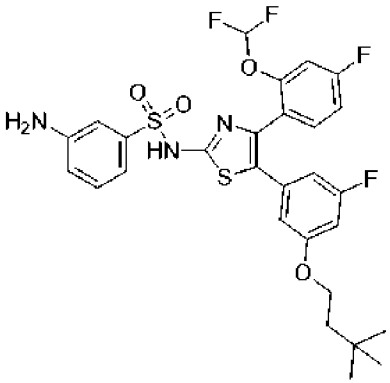
400		N-[3-[[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илокси)фенил]-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]-2-метилпропанамид
394		3-хлоро-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
289		N-[5-[4-хлоро-3-(2,2-диметилпропокс)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-метилсульфонилбензолсульфонамид
554		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид

104		3-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-[4-( трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензол-1,3- дисульфонамид
555		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-( 3,3,3-трифторо-2,2- диметилпропокси)-1H-пирозол-1- ил)тиазол-2-ил)-3-метил-1-(1,1,1- трифторопропан-2-ил)-1H- пирозол-4-сульфонамид
426		1,3-диметил-N-[5-[3-(3,3,3- трифторо-2,2- диметилпропокси)пирозол-1-ил]- 4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пирозол-4- сульфонамид
483		2,2,2-трифторо-N-[3-[[4-(2- пропан-2-ил)фенил]-5-[3-[3- (трифторметокси)пирролидин-1- карбонил]фенил]-1,3-тиазол-2- ил]сульфамоил]фенил]ацетамид

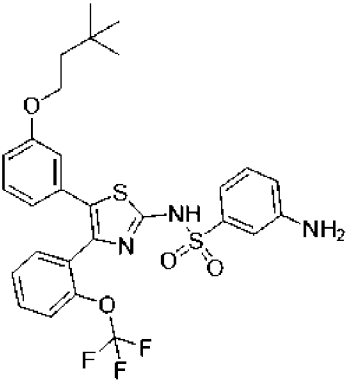
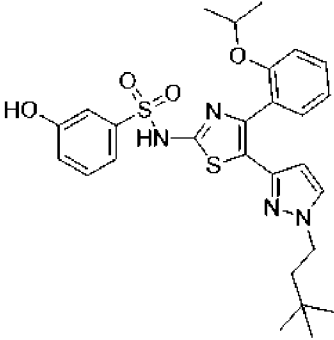
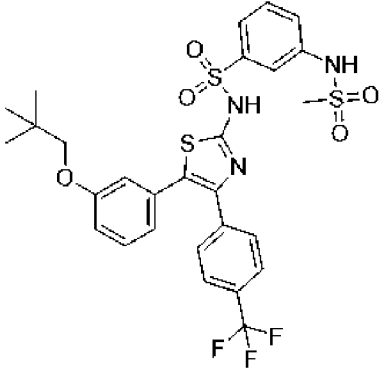
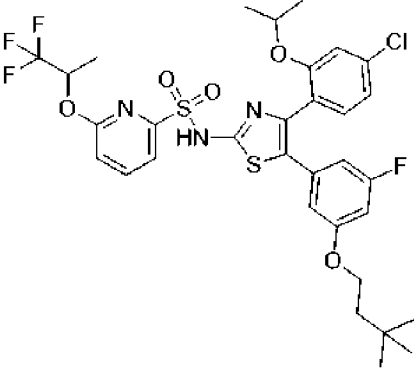
485		3-амино-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[2-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3-тиазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
556		N-(3-(N-(5-(4-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-фторо-2-изопропоксифенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)изобутирамид
287		3-амино-N-[5-[3-хлоро-5-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-дихлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
557		3-(2-((3-аминофенил)сульфонамидо)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-5-ил)-5-фторо-N-неопентилбензамид
334		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

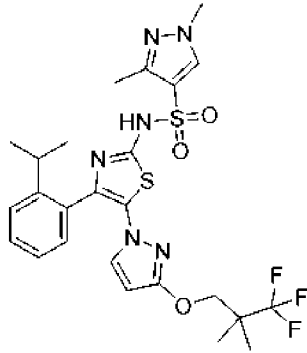
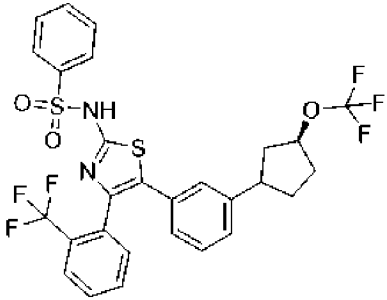
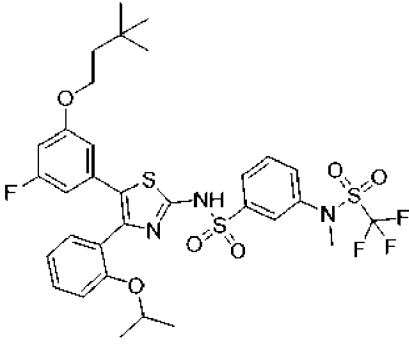
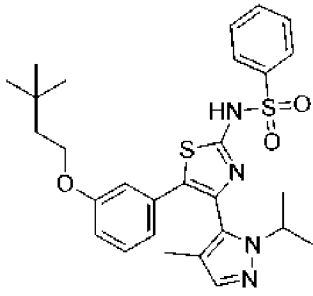
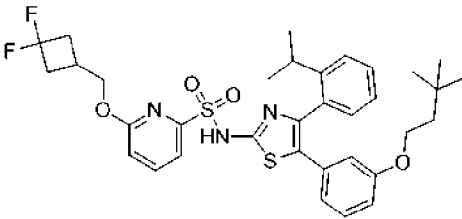
558		<p>N-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид</p>
338		<p>6-(диметиламино)-N-[4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-5-[2-(2,2,2-трифторэтоксид)-1,3-тиазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
339		<p>2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентилокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-тиазол-4-сульфонамид</p>
108		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>

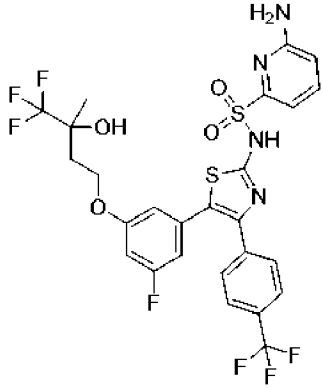
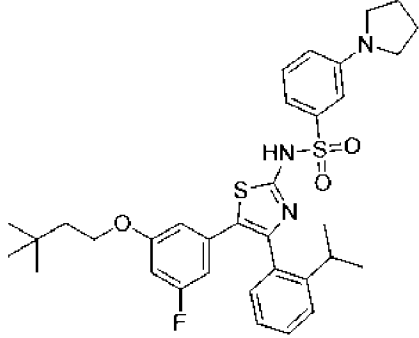
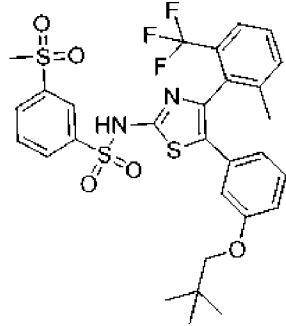
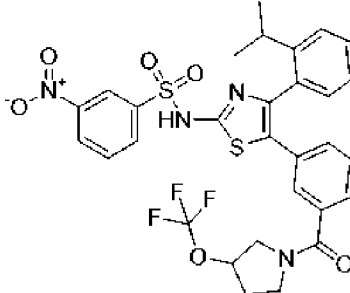
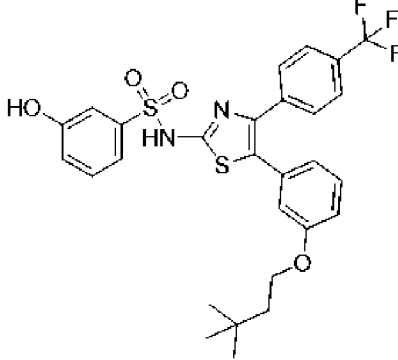
559		N-(5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)циклогексил)тиазол-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамид
423		этил 3-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]анилино]циклопентан-1-карбоксилат
45A2		1,3-диметил-N-[5-[3-[(1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид
45B2		1,3-диметил-N-[5-[3-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид
560		N-(3-(N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид

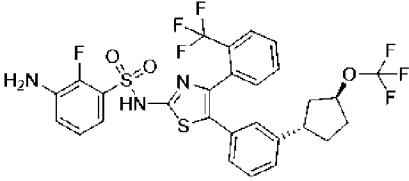
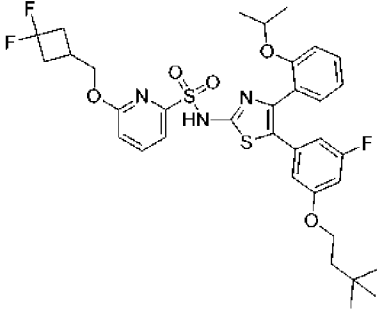
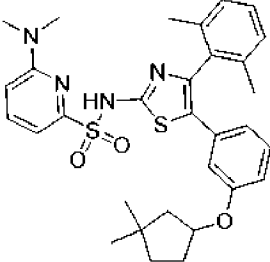
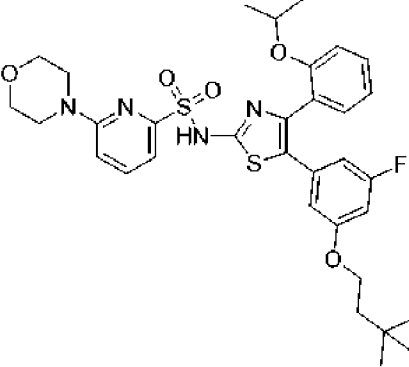
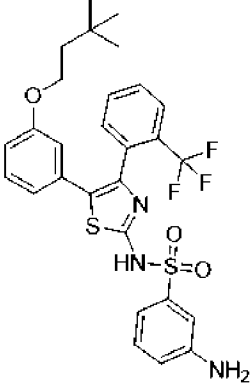
71		<p>N-[5-[3-(2,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
236		<p>N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
388		<p>N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-(3,3,3-трифторо-2-метилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
169		<p>3-амино-N-[4-[2-(дифторметокси)-4-фторофенил]-5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

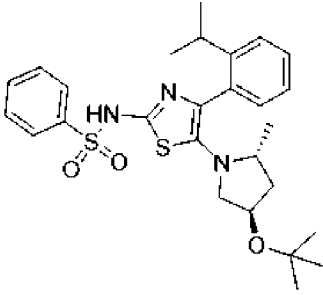
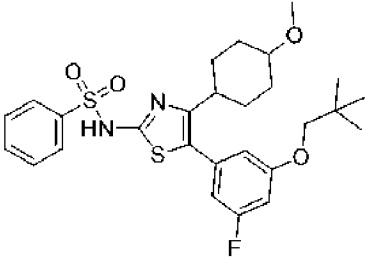
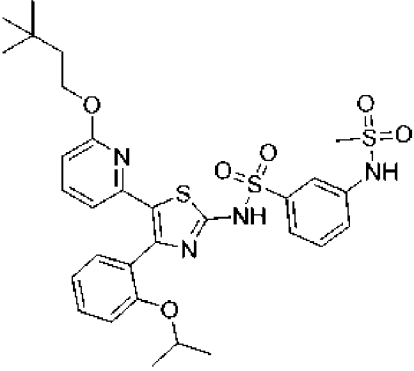
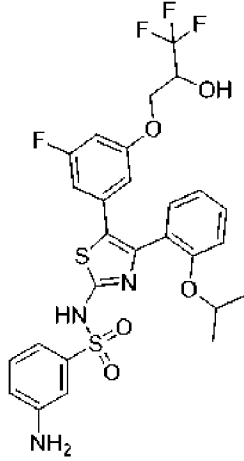
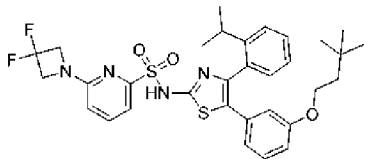


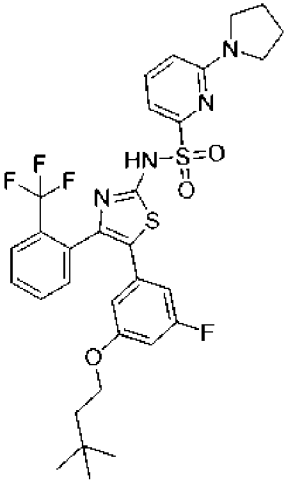
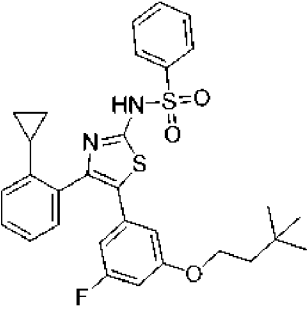
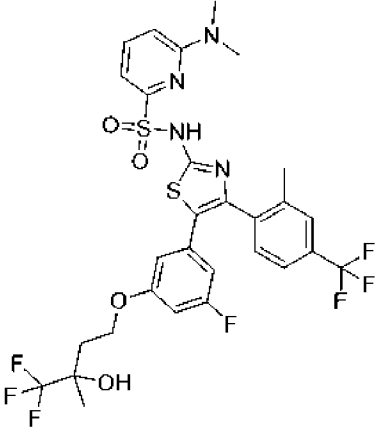
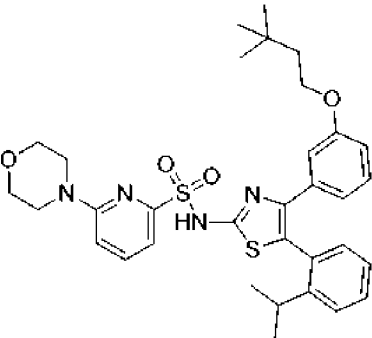
107		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
125		N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пиразол-3-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-гидроксибензолсульфонамид
67		N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]ацетамид
439		N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(1,1,1-трифторпропан-2-илокси)пиридин-2-сульфонамид

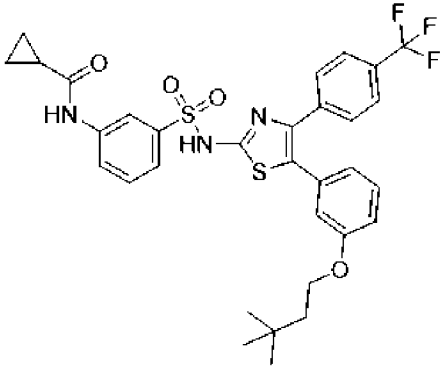
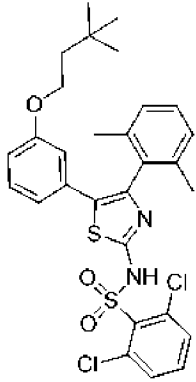
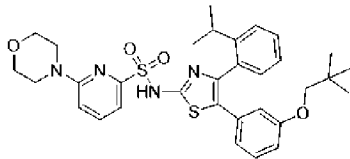
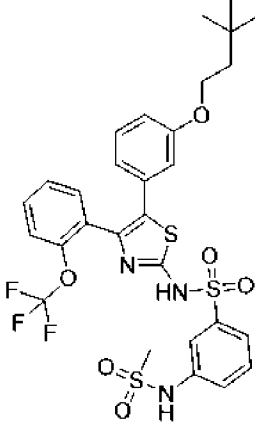
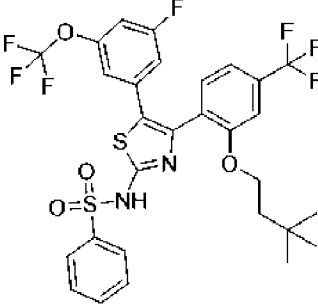
561		N-(4-(2-изопропилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид
562		N-(5-(3-((3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
149		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[метил(трифторметилсульфонил)амино]бензолсульфонамид
563		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)фенил)-4-(1-изопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
448		6-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

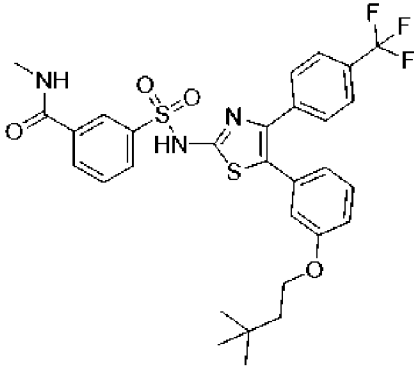
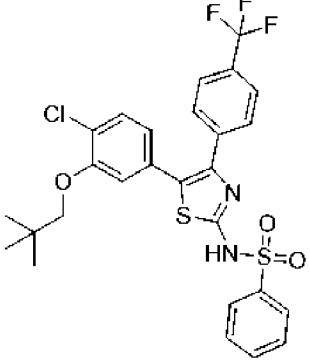
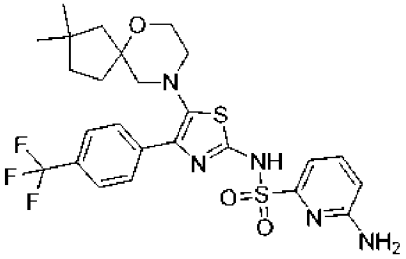
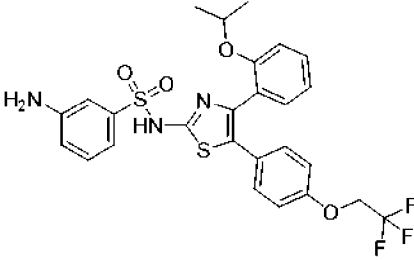
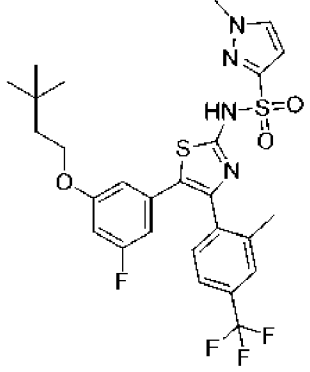
229		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(4,4,4-трифторо-3-гидрокси-3-метилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
265		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифено)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-пирролидин-1-илбензолсульфонамид
331		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-метилсульфонилбензолсульфонамид
465		3-нитро-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[3-(трифторметоксипирролидин-1-карбонил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
564		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-гидроксибензолсульфонамид

47B2		3-амино-2-фторо-N-[5-[3-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
325		6-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
358		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)оксифенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
428		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-морфолин-4-илпиридин-2-сульфонамид
8		3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

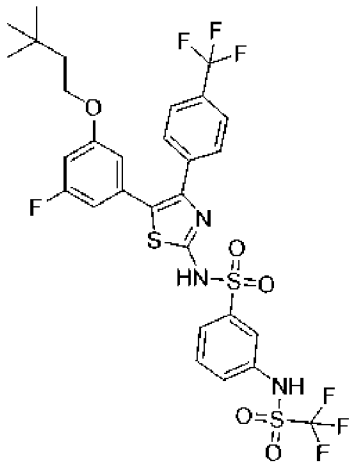
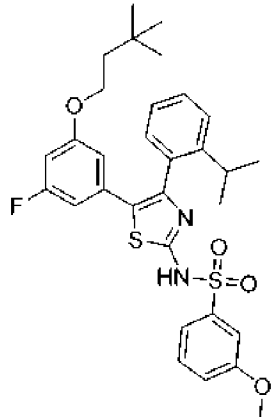
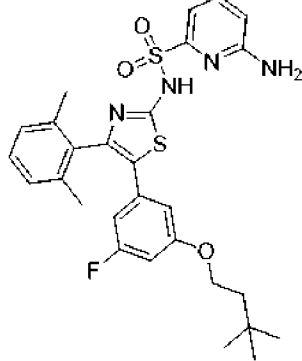
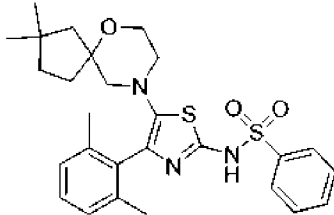
501		N-[5-[(2R,4R)-2-метил-4-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
565		N-(5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)-4-(4-метоксициклогексил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
134		N-[5-[6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
142		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3-трифторо-2-гидроксипропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
451		6-(3,3-дифтороазетидин-1-ил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

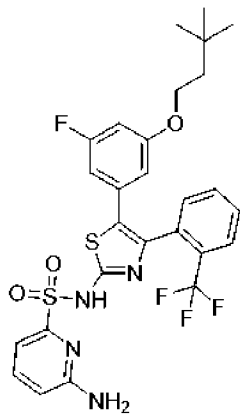
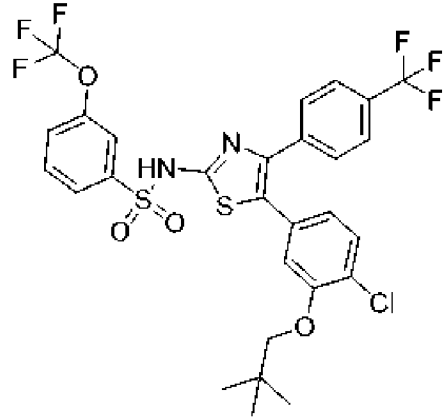
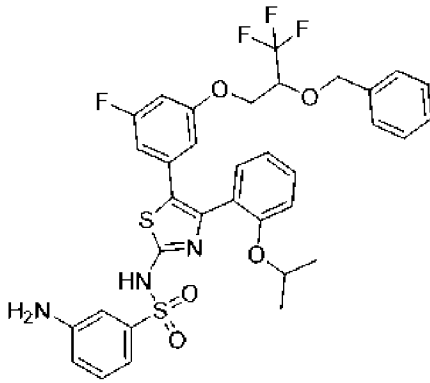
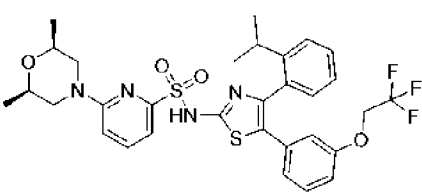
245		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-пирролидин-1-илпиридин-2-сульфонамид
241		N-[4-(2-циклопропилфенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
220		6-(диметиламино)-N-[5-[3-фторо-5-(4,4,4-трифторо-3-гидрокси-3-метилбутокси)фенил]-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
456		N-[4-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-5-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-морфолин-4-илпиридин-2-сульфонамид

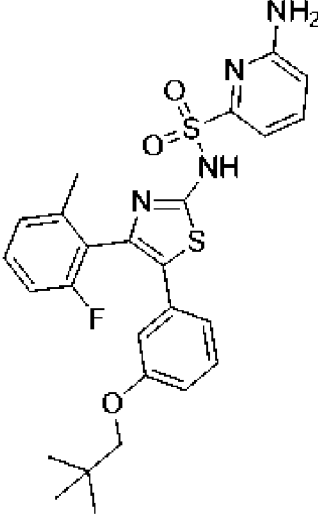
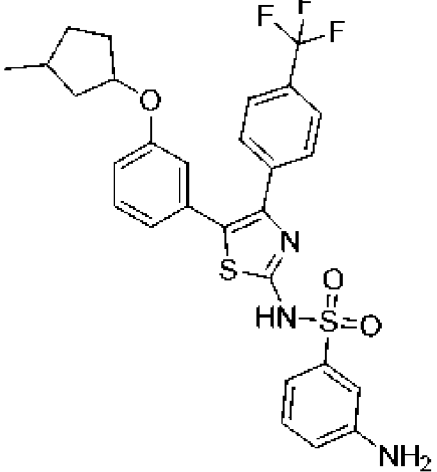
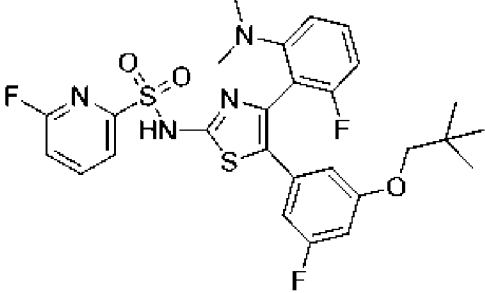
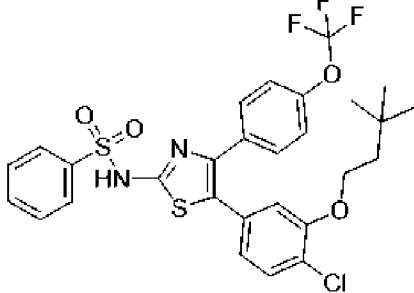
231		<p>N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]циклопропанкарбоксамид</p>
346		<p>2,6-дихлор-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
468		<p>N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-морфолин-4-илпиридин-2-сульфонамид</p>
111		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
267		<p>N-[4-[2-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(трифторметил)фенил]-5-[3-фторо-5-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

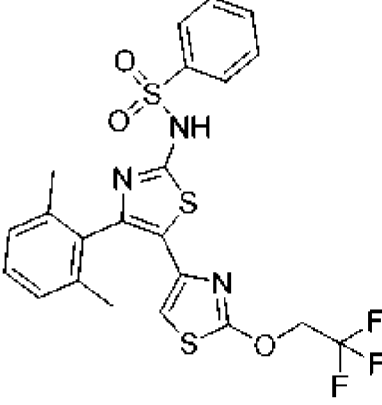
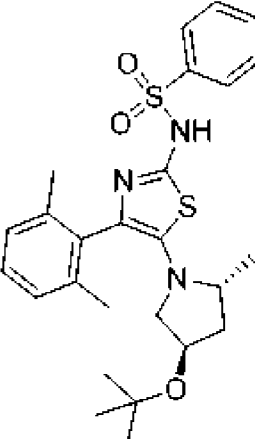
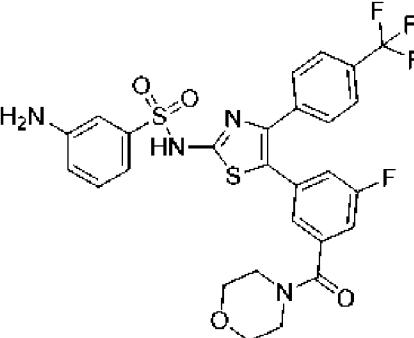
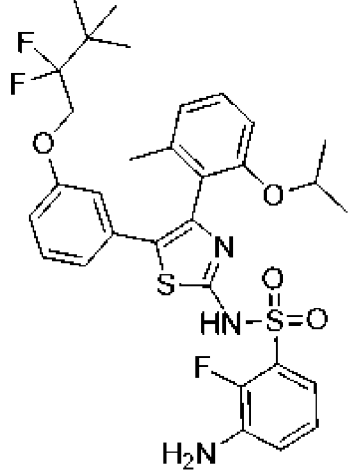
566		3-(N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамойл)-N-метилбензамид
50		N-[5-[4-хлоро-3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
237		6-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
567		3-амино-N-(4-(2-изопропоксифенил)-5-(4-(2,2,2-трифторэтоксифенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
192		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1-метилпиразол-3-сульфонамид

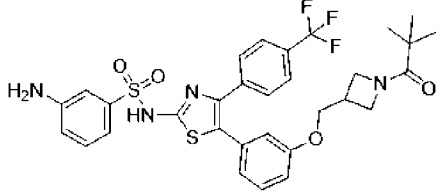
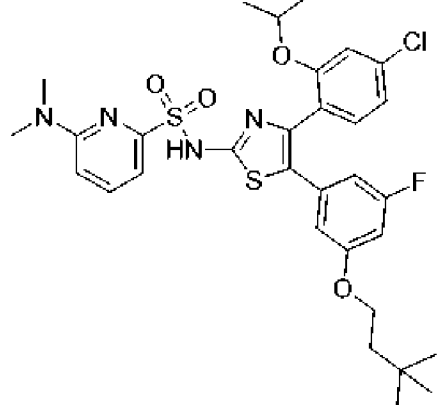
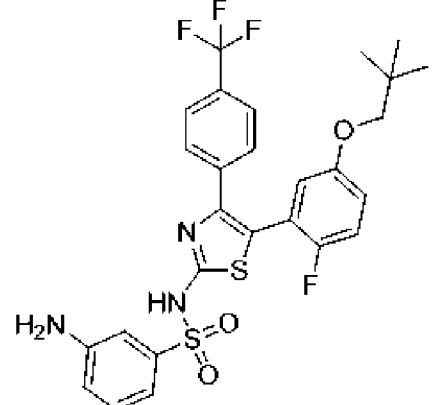
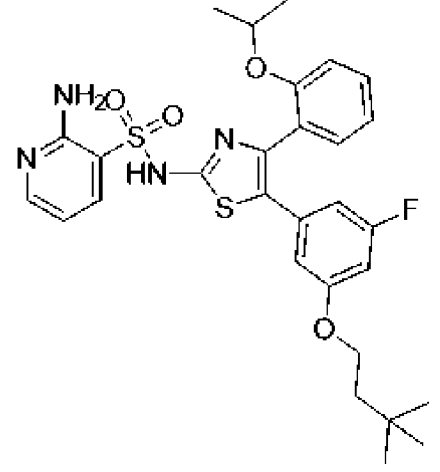


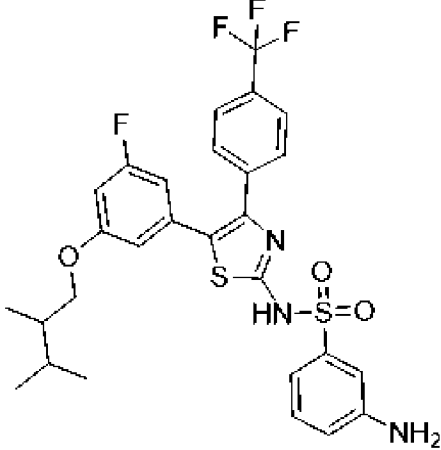
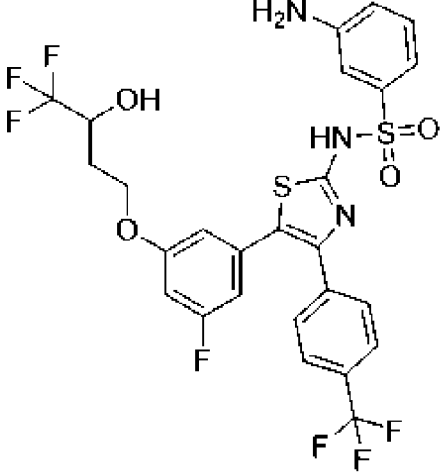
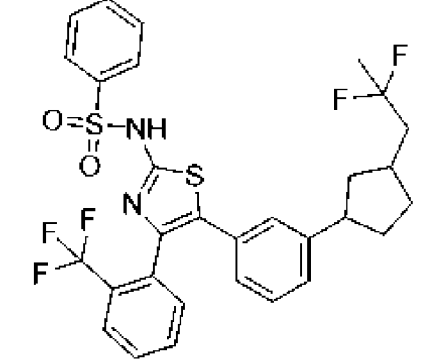
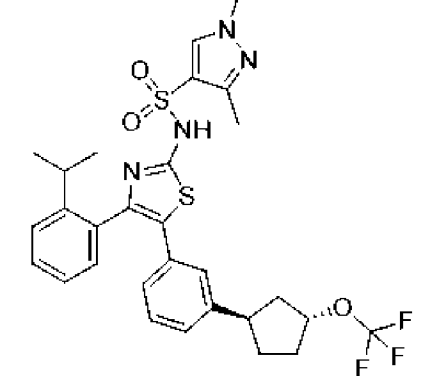
146		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(трифторметилсульфоамино)бензолсульфонамид</p>
249		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-метоксибензолсульфонамид</p>
31		<p>6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
302		<p>N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

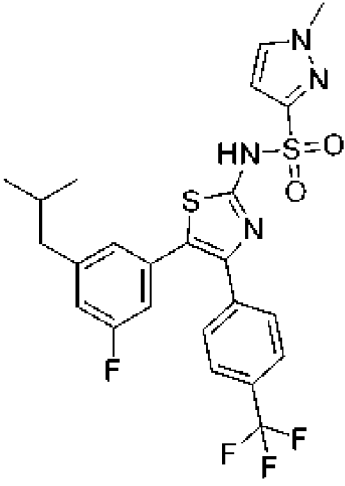
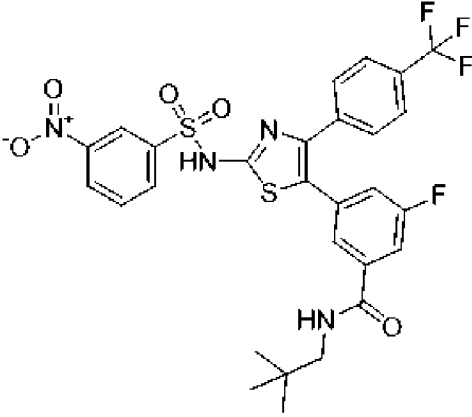
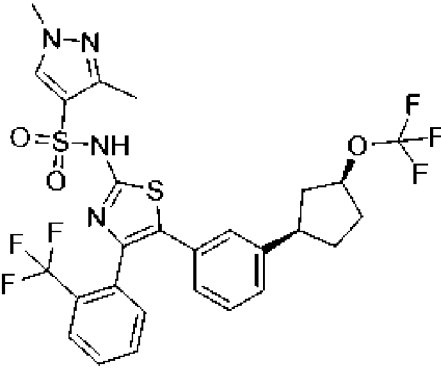
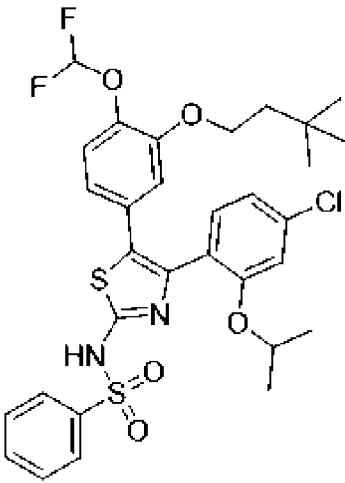
158		6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид
281		N-[5-[4-хлоро-3-(2,2- диметилпропокс)фенил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-3- (трифторметокс)бензолсульфона мид
135		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3- трифторо-2- фенилметоксипропокс)фенил]-4- (2-пропан-2-илоксифенил)-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
459		6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин- 4-ил]-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)- 5-[3-(2,2,2-трифторэтокс)фенил]- 1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид

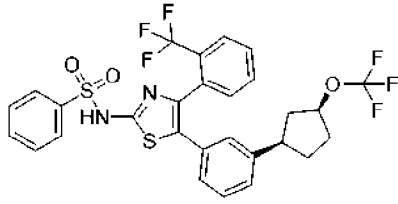
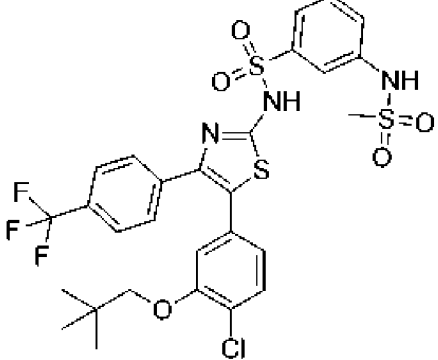
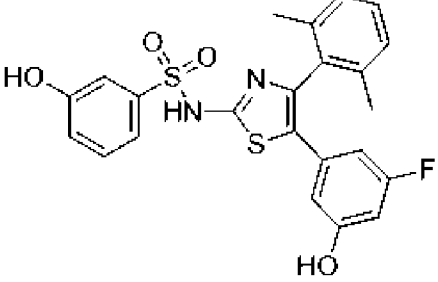
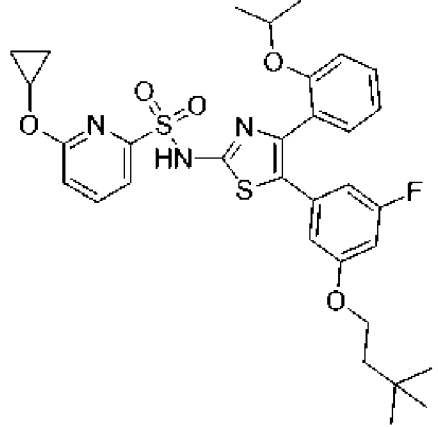
327		6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-фторо-6-метилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
87		3-амино-N-[5-[3-(3-метилциклопентил)оксифенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
313		N-[4-[2-(диметиламино)-6-фторофенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-фторопиридин-2-сульфонамид
568		N-(5-(4-хлоро-3-(3,3-диметилбутокси)фенил)-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

308		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[2-(2,2,2-трифторэтокс)-1,3-тиазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
402		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[(2R,4R)-2-метил-4-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
569		3-амино-N-(5-(3-фторо-5-(морфолин-4-карбонил)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
391		3-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокс)фенил]-4-(2-метил-6-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторобензолсульфонамид

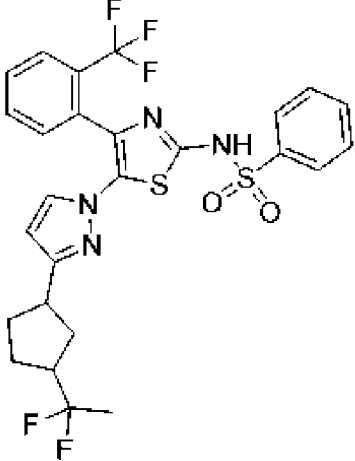
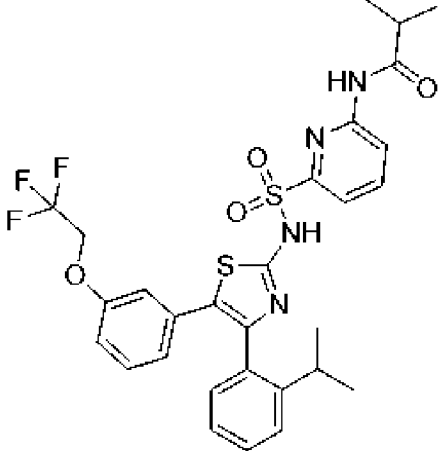
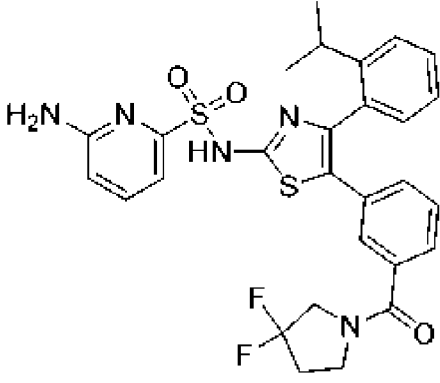
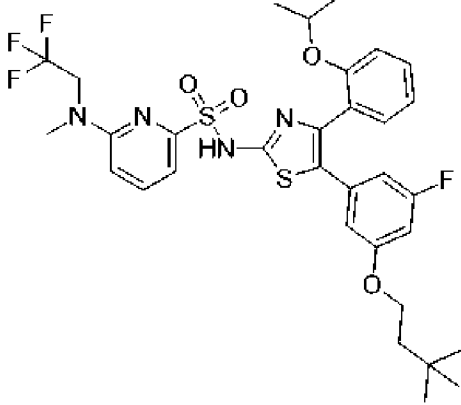
570		3-амино-N-(5-(3-((1-пивалоилазетидин-3-ил)метокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
441		N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
59		3-амино-N-[5-[5-(2,2-диметилпропокси)-2-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
194		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-3-сульфонамид

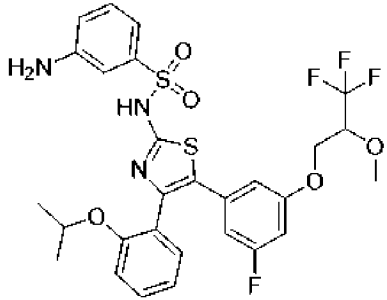
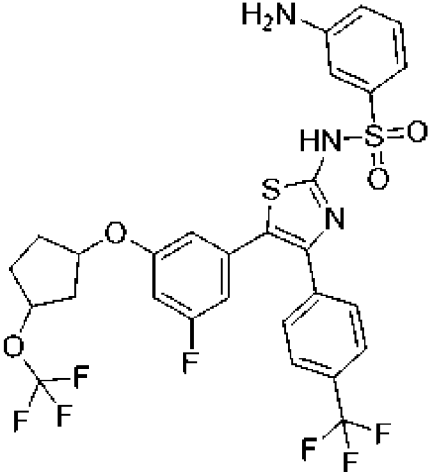
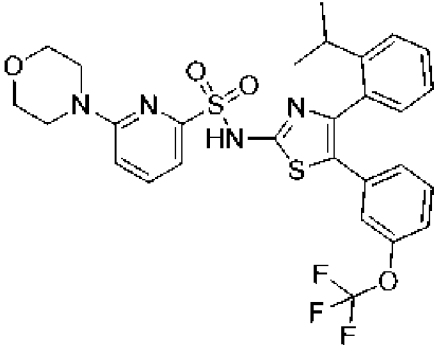
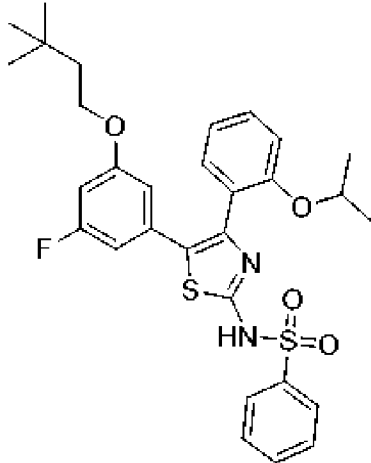
72		3-амино-N-[5-[3-(2,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
110		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(4,4,4- трифторо-3- гидроксибутокс)фенил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
461		N-[5-[3-[3-(2,2- дифторопропил)циклопентил]фен ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
46A2		1,3-диметил-N-[4-(2-пропан-2- илфенил)-5-[3-[(1R, 3R)-3- (трифторметокс)циклопентил]фе нил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4- сульфонамид

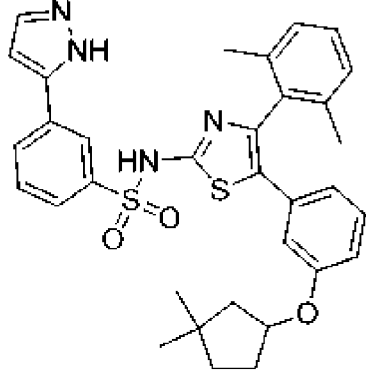
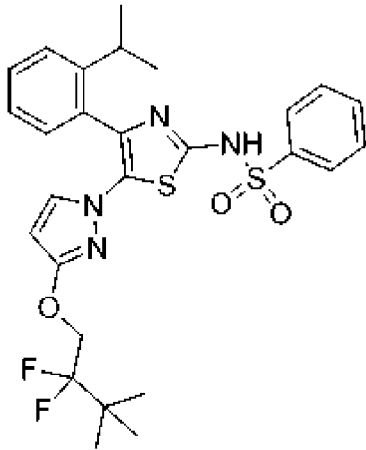
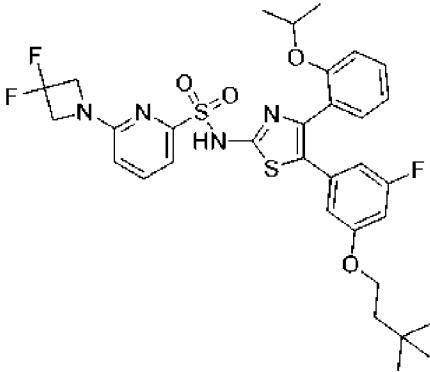
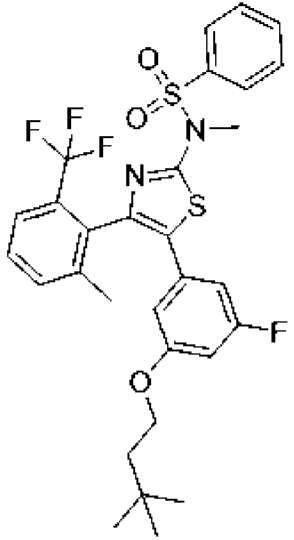
571		<p>N-(5-(3-фторо-5-изобутилфенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид</p>
572		<p>3-фторо-N-неопентил-5-(2-((3-нитрофенил)сульфонамидо)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-5-ил)бензамид</p>
45A1		<p>1,3-диметил-N-[5-[3-[(1R, 3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид</p>
380		<p>N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[4-(дифторметокси)-3-(3,3-диметилбутоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

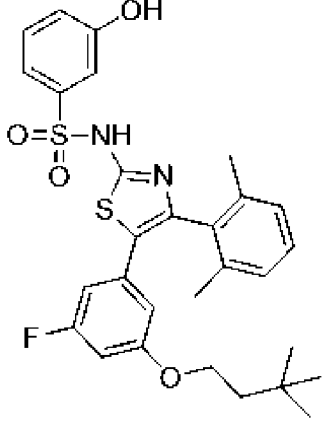
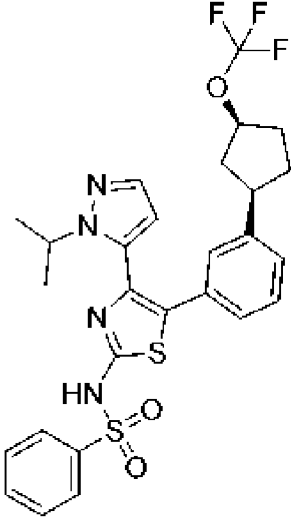
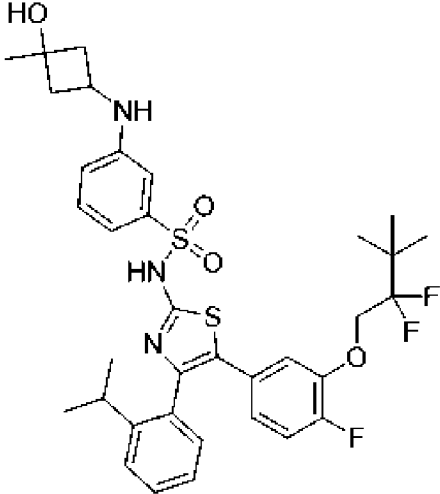
44B1		N-[5-[3-[(1S, 3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
52		N-[5-[4-хлоро-3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
573		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фторо-5-гидроксифенил)тиазол-2-ил)-3-гидроксибензолсульфонамид
341		6-циклопропилокси-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

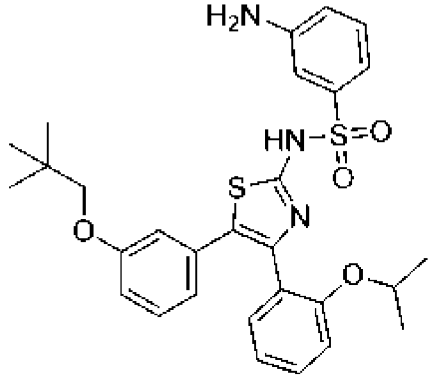
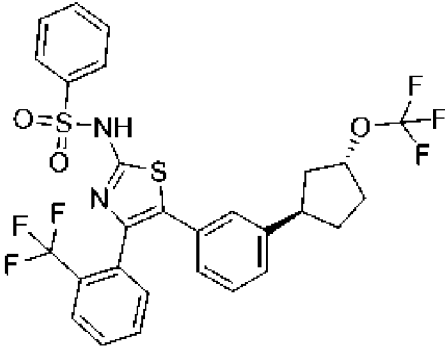
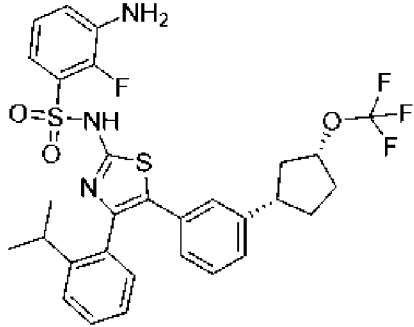
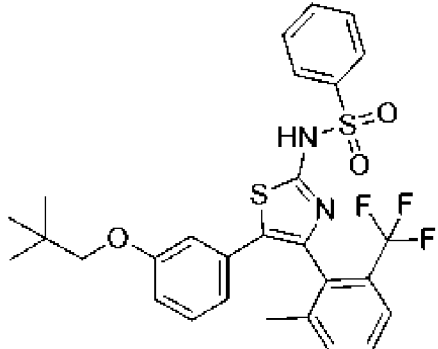


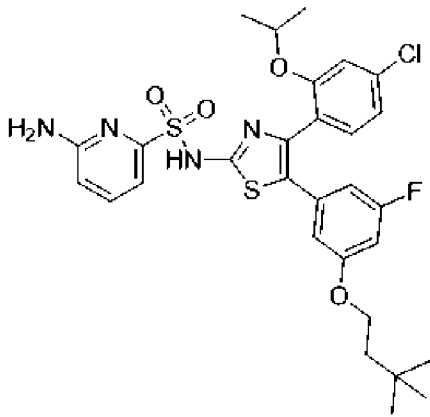
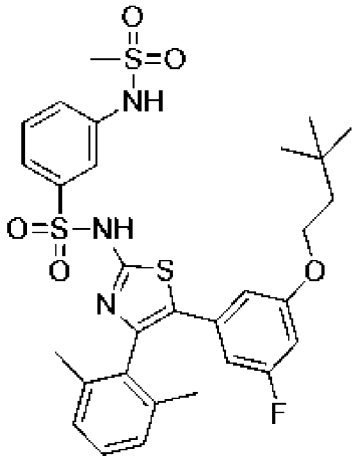
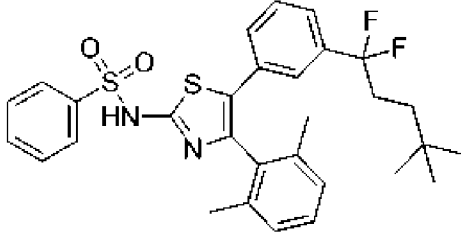
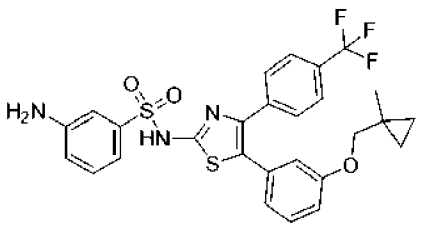
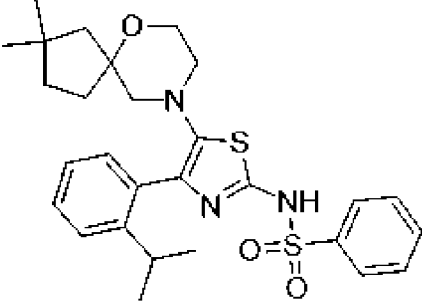
433		<p>N-[5-[3-[3-(1,1-дифтороэтил)циклопентил]пиразол-1-ил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
469		<p>2-метил-N-[6-[[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(2,2,2-трифторэтоксифенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-ил]пропанамид</p>
475		<p>6-амино-N-[5-[3-(3,3-дифторопирролидин-1-карбонил)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
427		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-[метил(2,2,2-трифтороэтил)амино]пиридин-2-сульфонамид</p>

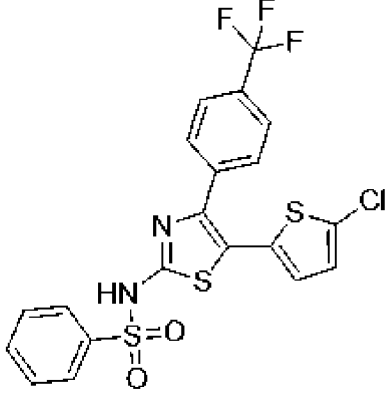
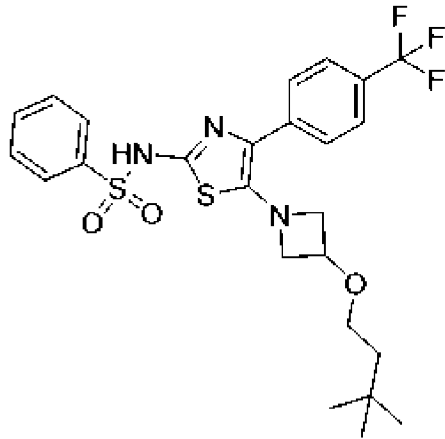
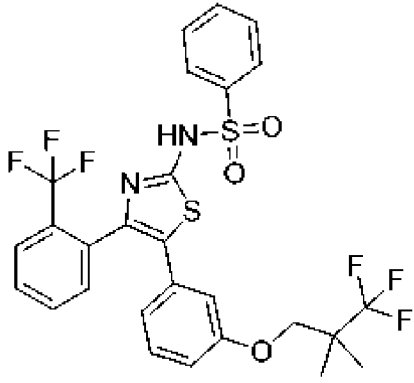
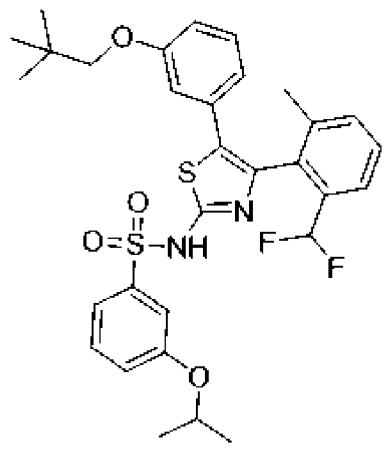
118		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3-трифторо-2-метоксипропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
43A		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-[3-(трифторметокси)циклопентил]оксифенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
444		6-морфолин-4-ил-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
255		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

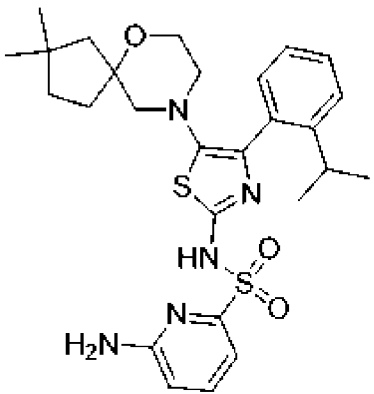
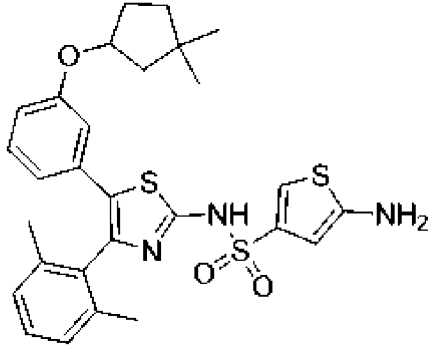
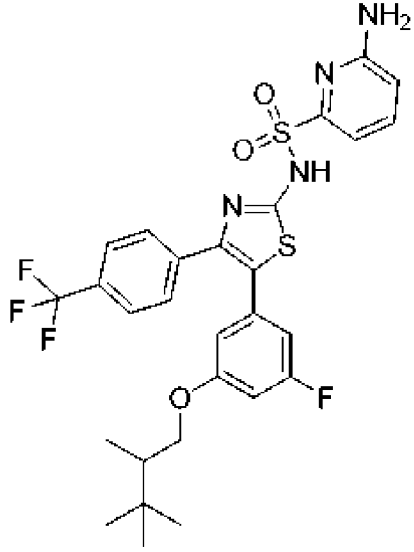
29		N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)оксифенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид
467		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
420		6-(3,3-дифтороазетидин-1-ил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
258		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)-1,3-тиазол-2-ил]-N-метилбензолсульфонамид

574		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-3-гидроксибензолсульфонамид
575		N-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
24		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксид)-4-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]бензолсульфонамид

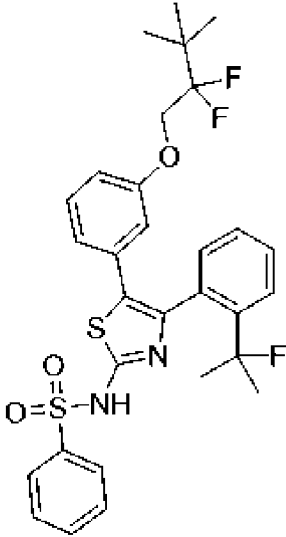
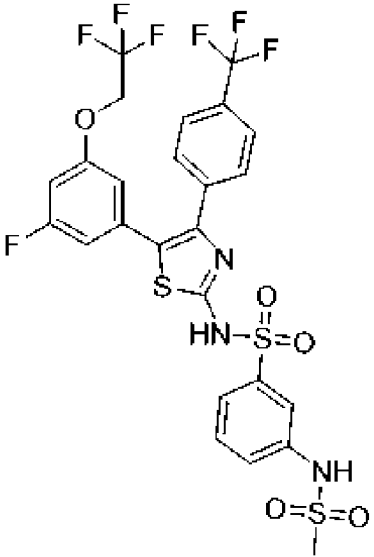
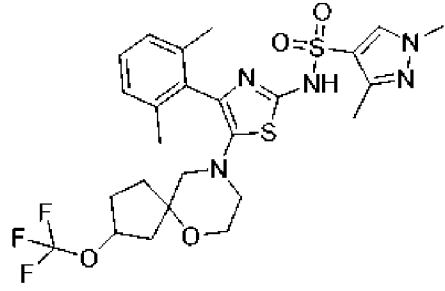
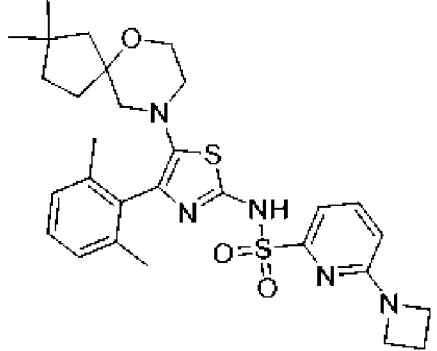
88		3-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
576		N-(5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
48A1		3-амино-2-фторо-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
306		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

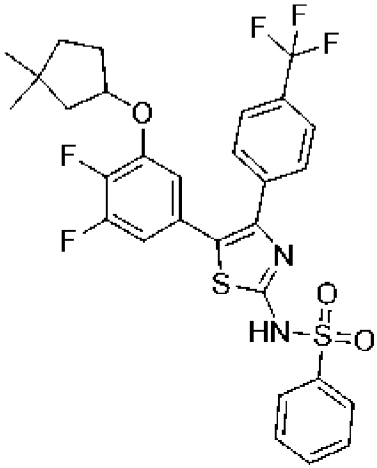
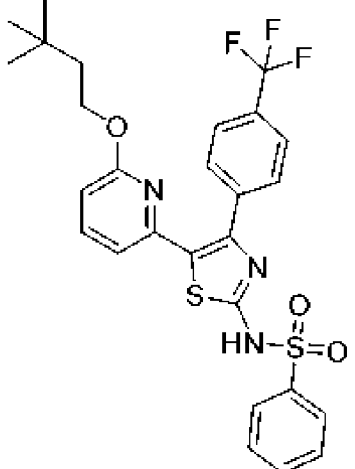
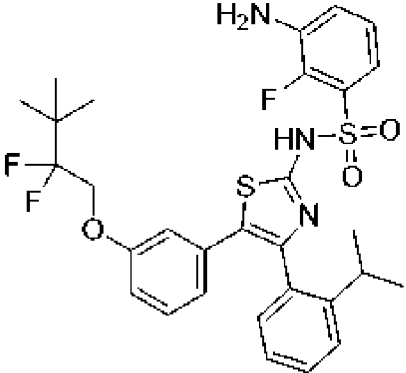
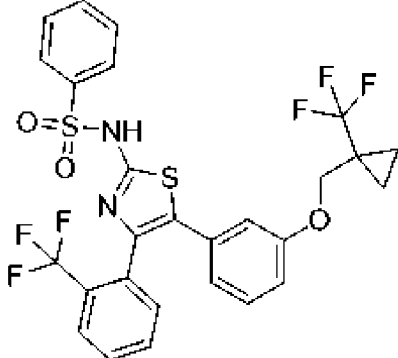
577		6-амино-N-(4-(4-хлоро-2-изопропоксифенил)-5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамид
129		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
386		N-[5-[3-(1,1-дифторо-4,4-диметилпентил)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
124		3-амино-N-[5-[3-[(1-метилциклопропил)метокси]фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
292		N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

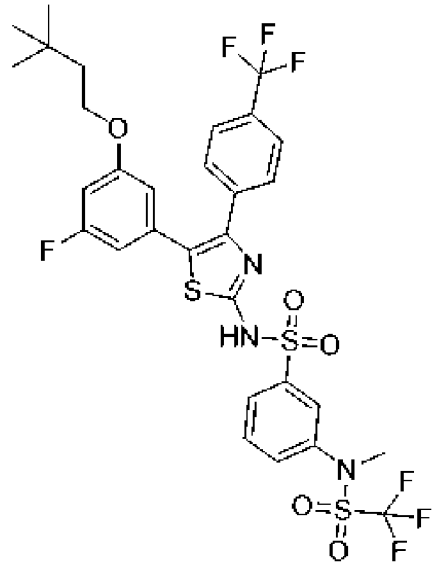
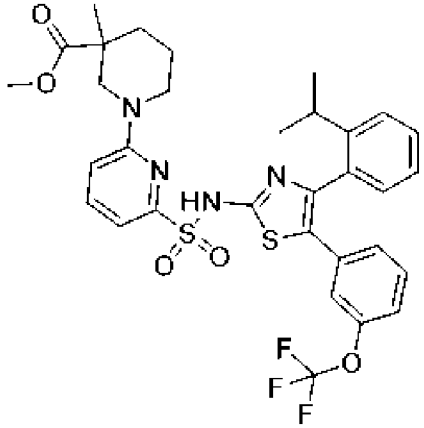
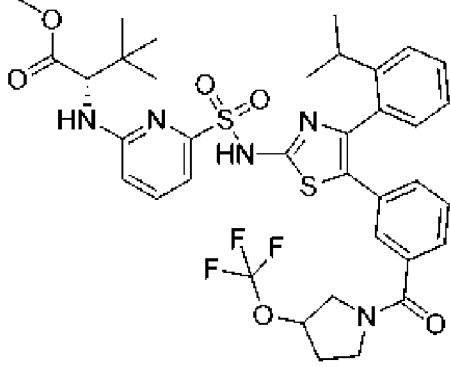
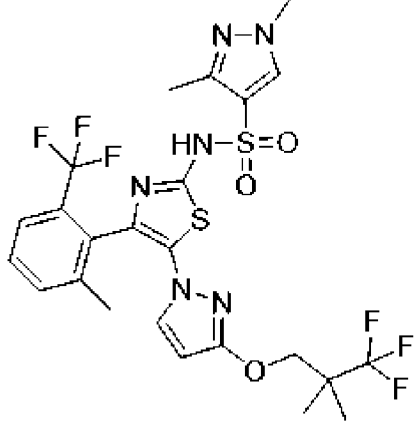
578		N-(5-(5-хлоротиофен-2-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
579		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)азетидин-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
438		N-[5-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокс)фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
355		N-[4-[2-(дифторометил)-6-метилфенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокс)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-пропан-2-илоксибензолсульфонамид

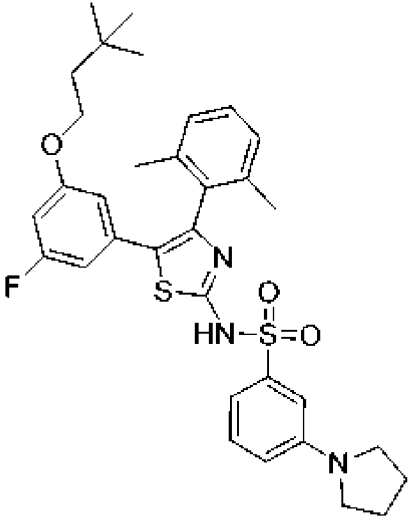
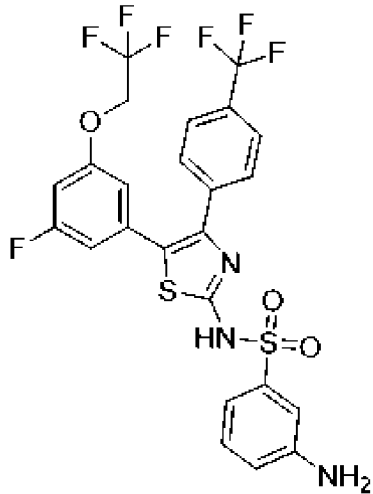
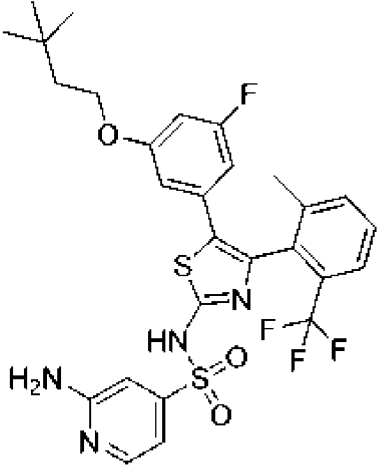
349		6-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
398		5-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)оксифенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]тиофен-3-сульфонамид
189		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(2,3,3-триметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

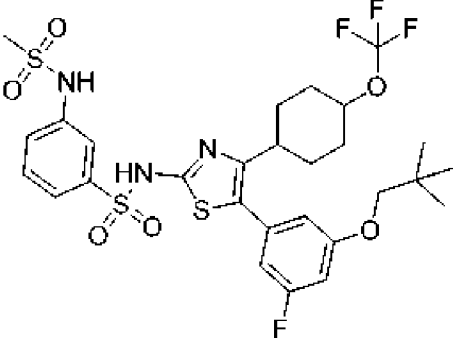
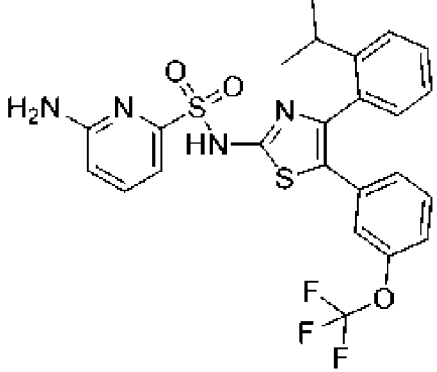
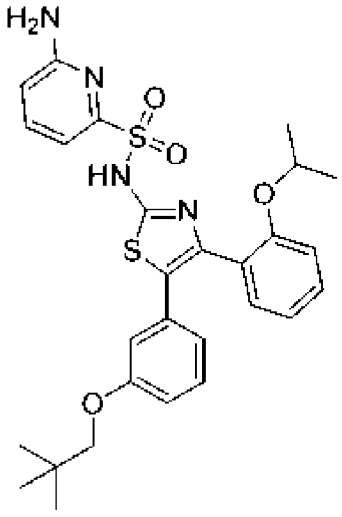
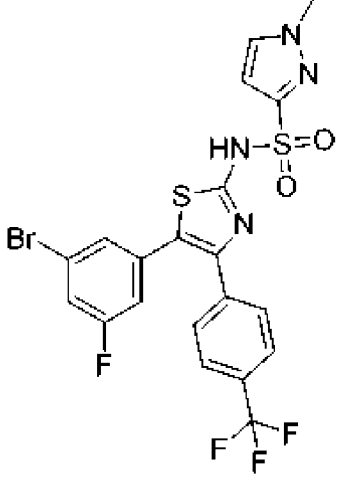


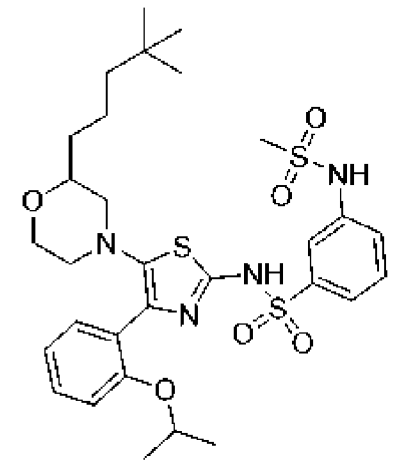
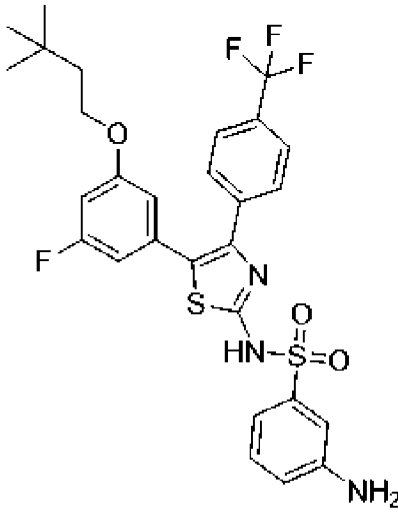
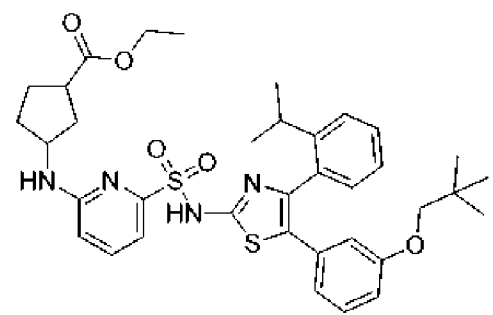
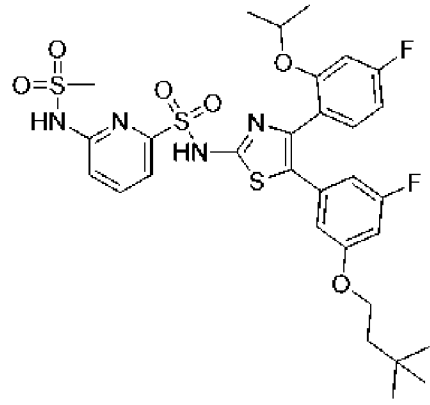
502		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(2-фторопропан-2-ил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
65		N-[5-[3-фторо-5-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
491		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид
352		6-(азетидин-1-ил)-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

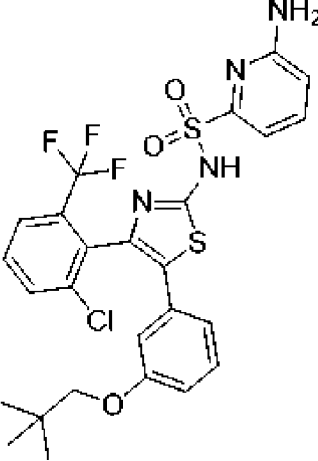
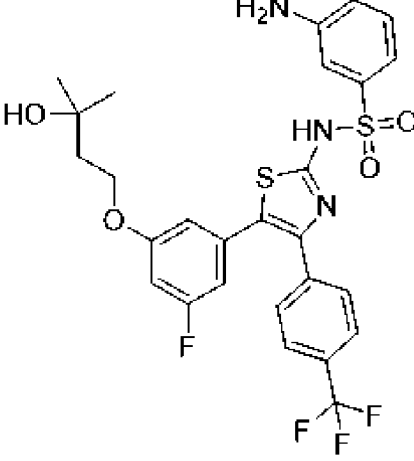
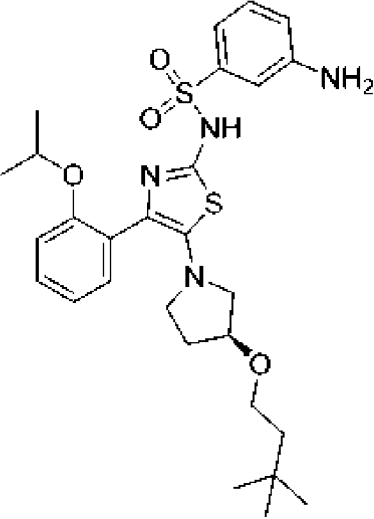
214		<p>N-[5-[3-(3,3- диметилциклопентил)окси-4,5- дифторофенил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
76		<p>N-[5-[6-(3,3- диметилбутоксипиридин-2-ил]-4- [4-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
23		<p>3-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]-2-фторобензолсульфонамид</p>
404		<p>N-[5-[3-[[1- (трифторметил)циклопропил]мет окси]фенил]-4-[2- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>

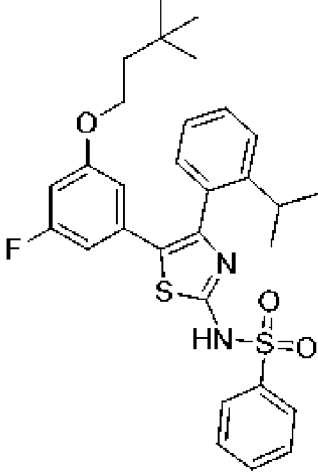
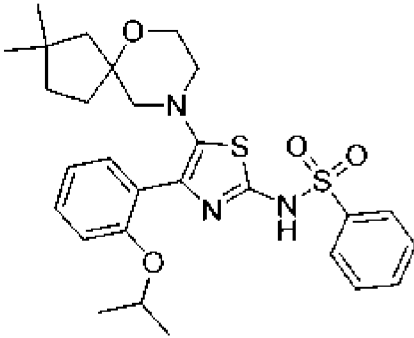
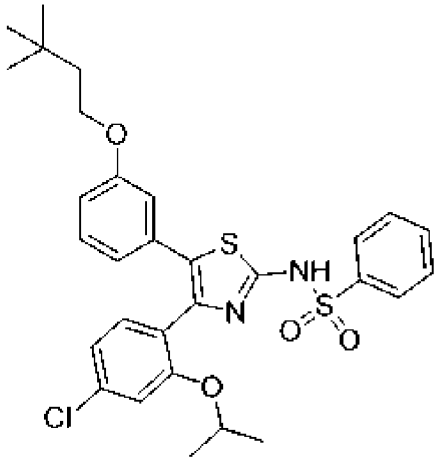
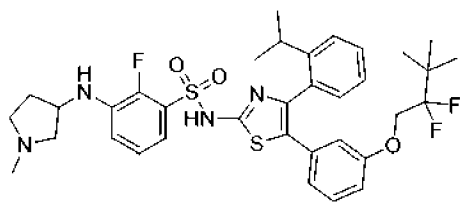
580		<p>N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-((1,1,1-трифторо-N-метилметил)сульфонамидо)бензо-лсульфонамид</p>
509		<p>метил 3-метил-1-[6-[[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфоамид]пиридин-2-ил]пиперидин-3-карбоксилат</p>
480		<p>метил (2S)-3,3-диметил-2-[[6-[[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-карбонил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфоамид]пиридин-2-ил]амино]бутаноат</p>
581		<p>1,3-диметил-N-(4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид</p>

269		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-пирролидин-1-илбензолсульфонамид</p>
66		<p>3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(2,2,2-трифторэтоксид)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
15		<p>2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид</p>

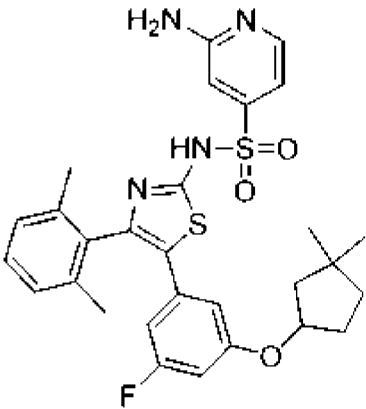
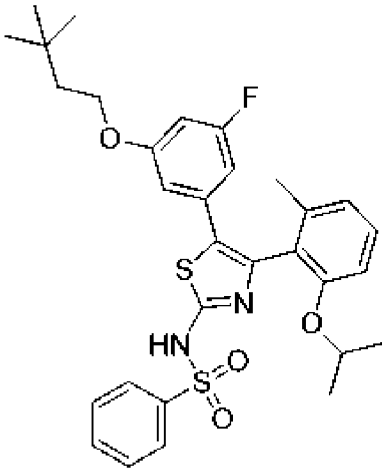
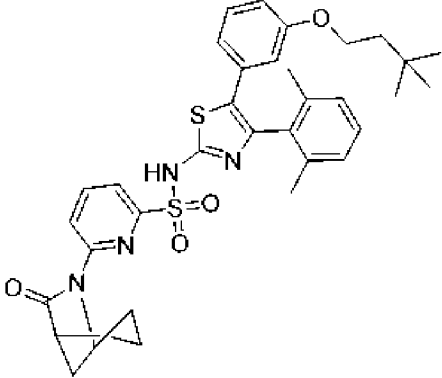
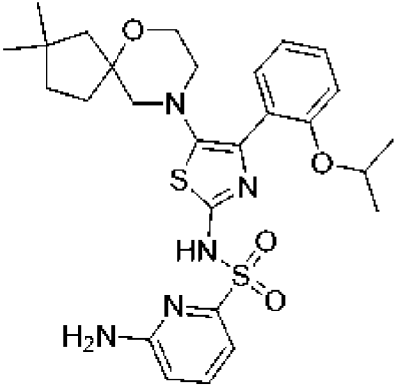
582		<p>N-(5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметокси)циклогексил)тиазол-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
445		<p>6-амино-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
297		<p>6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
583		<p>N-(5-(3-бромо-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид</p>

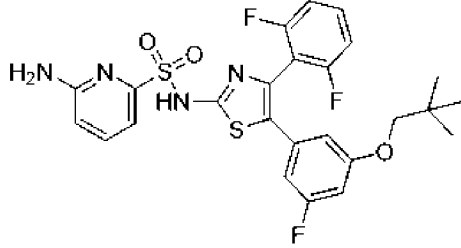
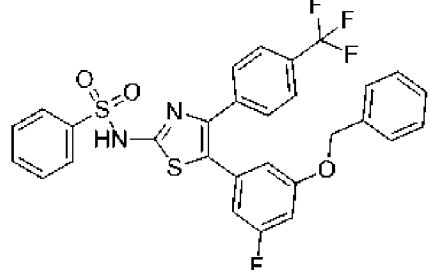
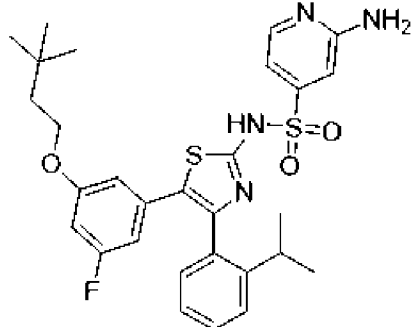
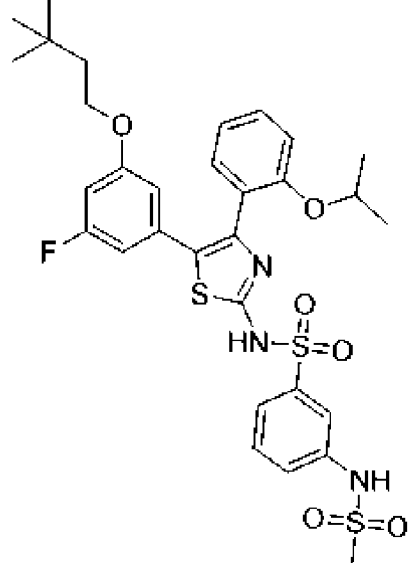
106		<p>N-[5-[2-(4,4- диметилпентил)морфолин-4-ил]- 4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3- тиазол-2-ил]-3- (метансульфонамидо)бензолсуль фонамид</p>
9		<p>3-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксид)-5-фторофенил)- 4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид</p>
408		<p>этил 3-[[[6-[[[5-[3-(2,2- диметилпропокси)фенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]сульфамоил]пиридин-2- ил]амино]циклопентан-1- карбоксилат</p>
171		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5- фторофенил]-4-(4-фторо-2- пропан-2-илоксифенил)-1,3- тиазол-2-ил]-6- (метансульфонамидо)пиридин-2- сульфонамид</p>

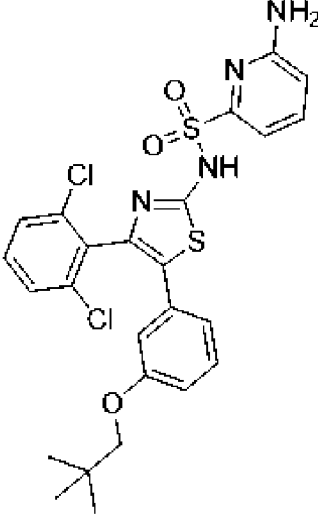
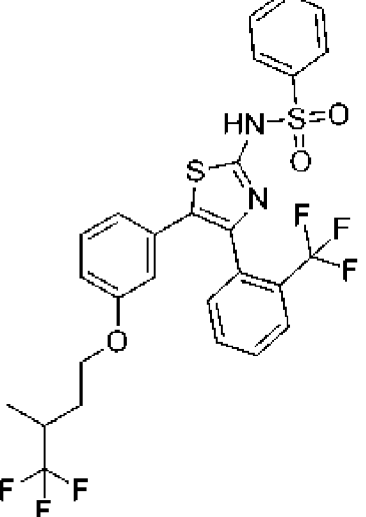
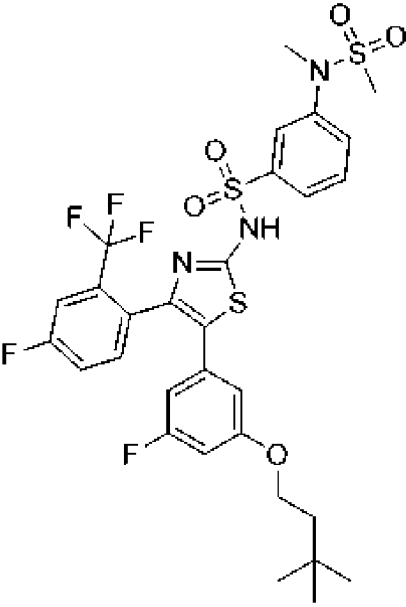
317		6-амино-N-[4-[2-хлоро-6-(трифторметил)фенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
113		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3-гидрокси-3-метилбутокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
375		3-амино-N-[5-[(3S)-3-(3,3-диметилбутокси)пирролидин-1-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

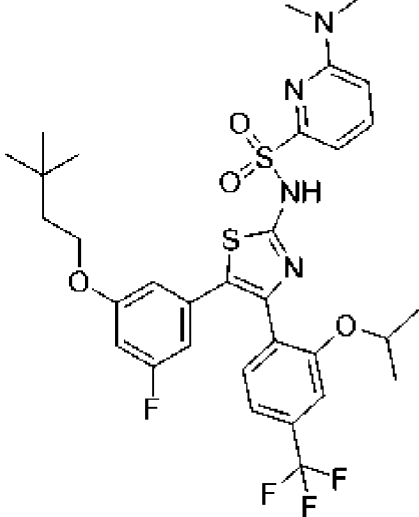
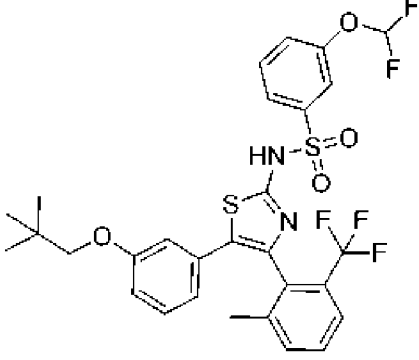
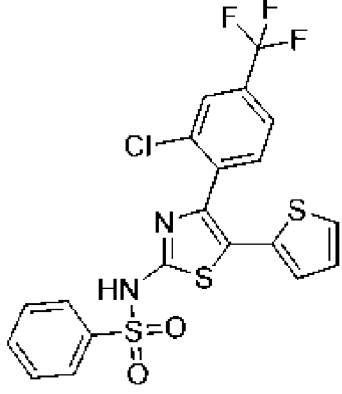
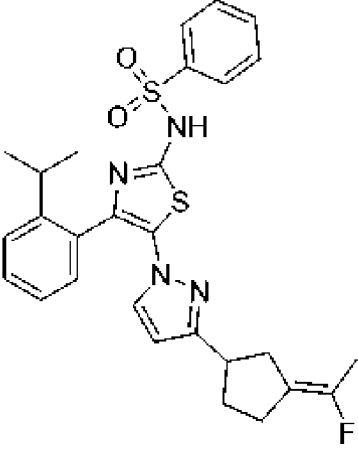
3		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
294		N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
359		N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
584		N-(5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокси)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторо-3-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)бензолсульфонамид

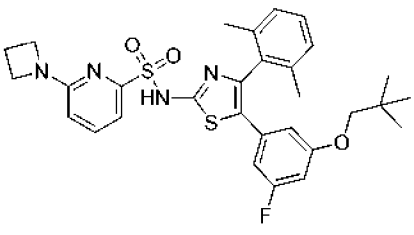
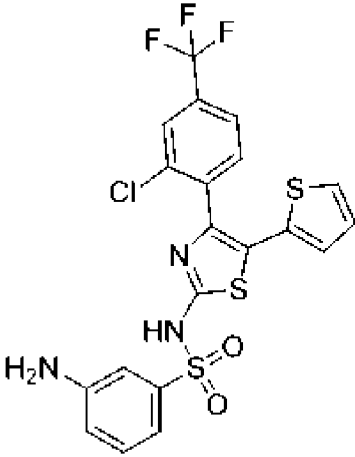
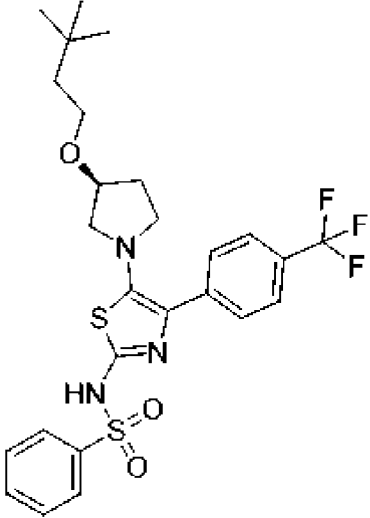
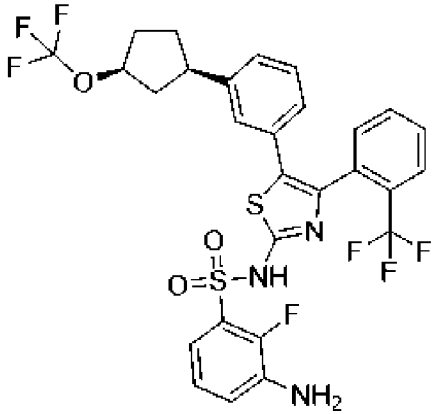


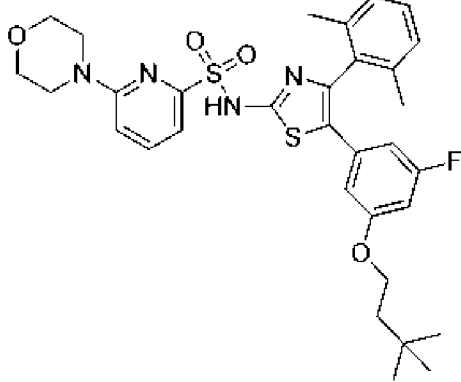
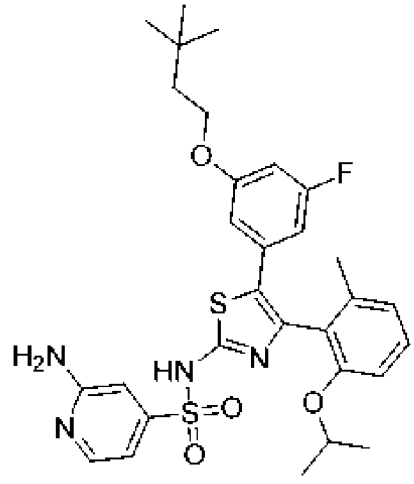
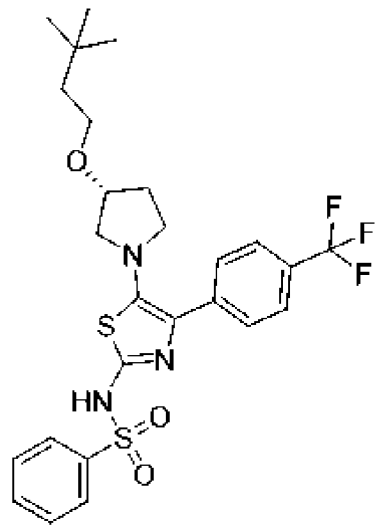
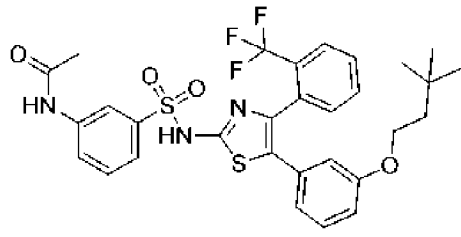
244		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
274		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-метил-6-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
434		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-(7-оксо-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)пиридин-2-сульфонамид
360		6-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

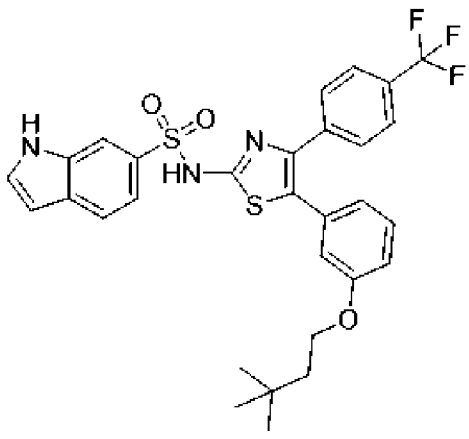
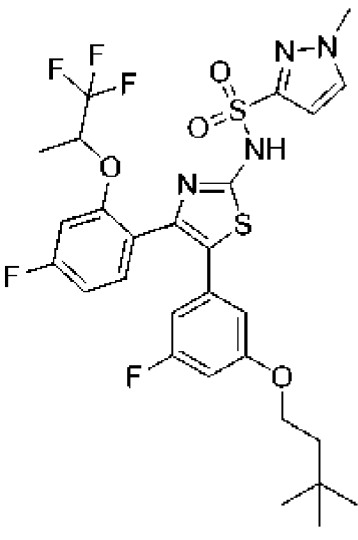
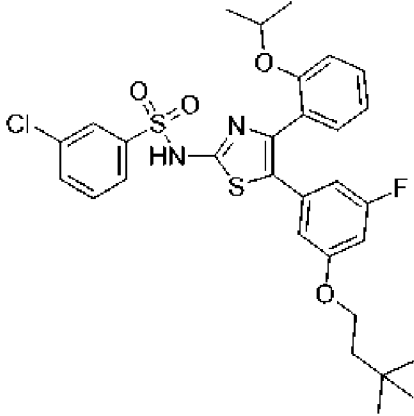
310		6-амино-N-[4-(2,6-дифторофенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
234		N-[5-(3-фторо-5-фенилметоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
33		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
98		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид

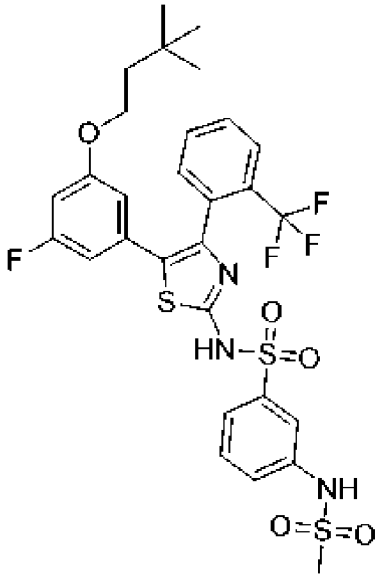
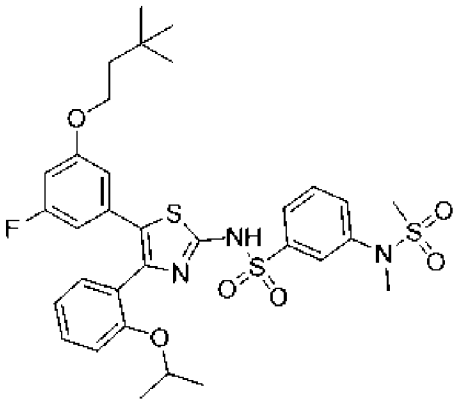
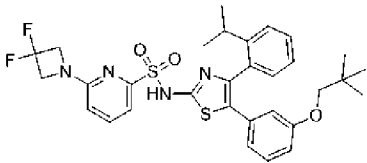
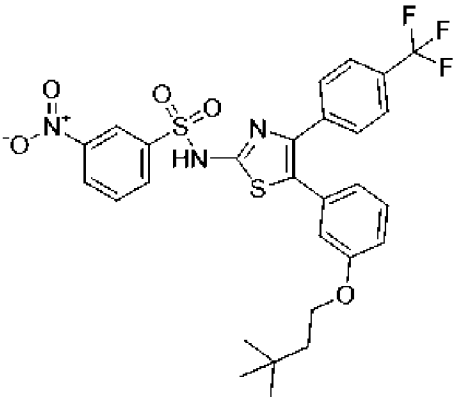
318		6-амино-N-[4-(2,6-дихлорфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
405		N-[5-[3-(4,4,4-трифторо-3-метилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
162		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-[метил(метилсульфонил)амино]бензолсульфонамид

184		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
315		3-(дифторметокси)-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
585		N-(4-(2-хлоро-4-(трифторметил)фенил)-5-(тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
506		N-[5-[3-[(3E)-3-(1-фторэтилиден)циклопентил]пирозол-1-ил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

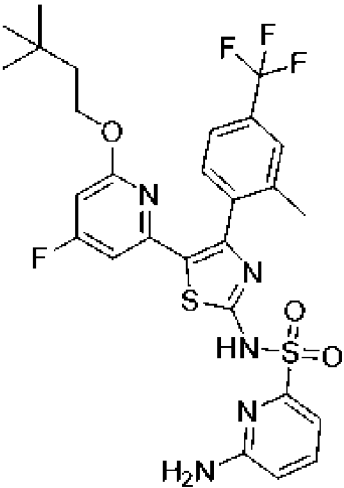
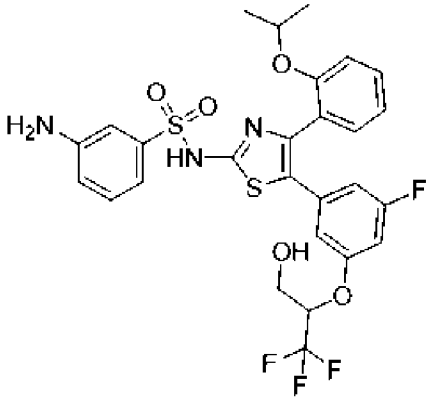
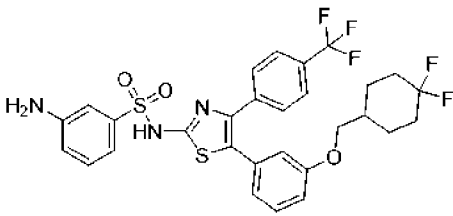
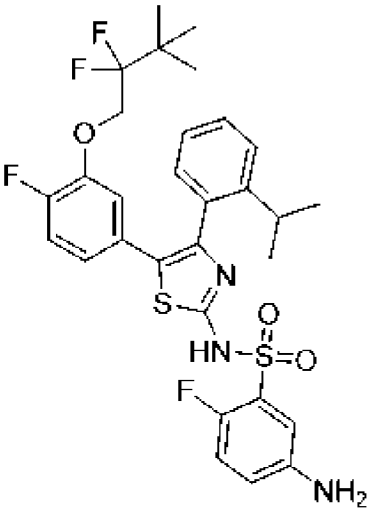
285		6-(азетидин-1-ил)-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпроокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
586		3-амино-N-(4-(2-хлоро-4-(трифторметил)фенил)-5-(тиофен-2-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
69		N-[5-[(3S)-3-(3,3-диметилбутокси)пирролидин-1-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
47A1		3-амино-2-фторо-N-[5-[3-[(1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

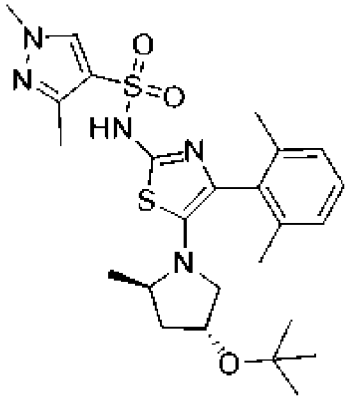
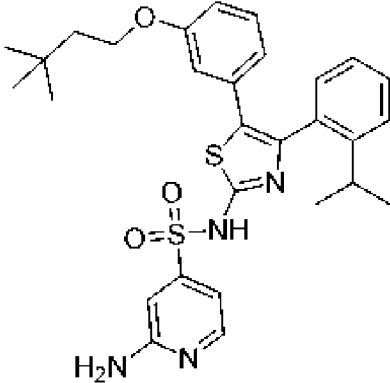
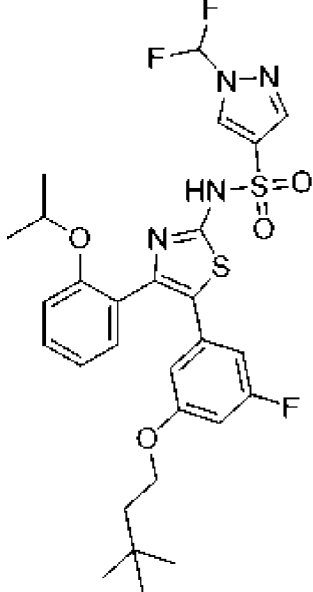
446		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-морфолин-4-илсульфонамид
34		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)-4-(2-метил-6-пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
68		N-[5-[(3R)-3-(3,3-диметилбутоксипирролидин-1-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
159		N-[3-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]фенил]ацетамид

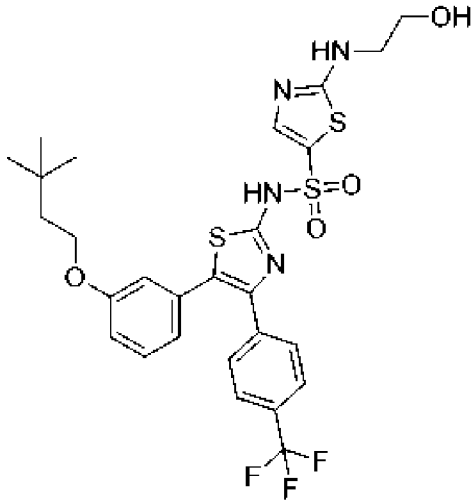
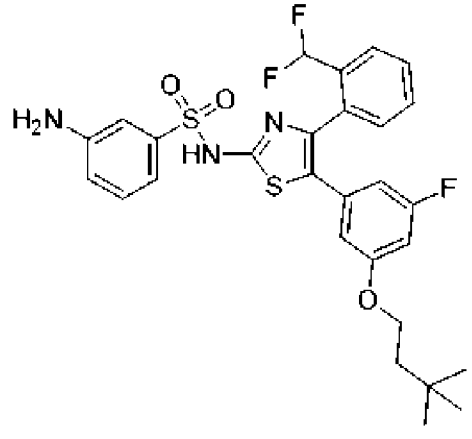
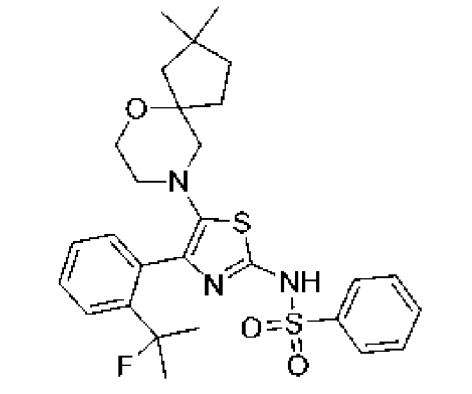
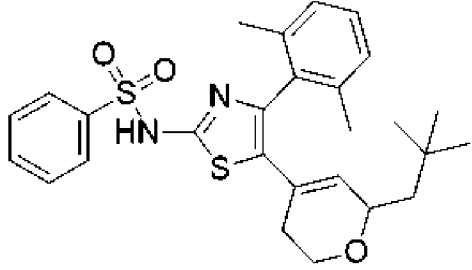
147		N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-1H-индол-6- сульфонамид
5		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5- фторофенил)-4-(4-фторо-2-((1,1,1- трифторопропан-2- ил)окси)фенил)тиазол-2-ил)-1- метил-1H-пиразол-3-сульфонамид
587		3-хлоро-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил)- 4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид

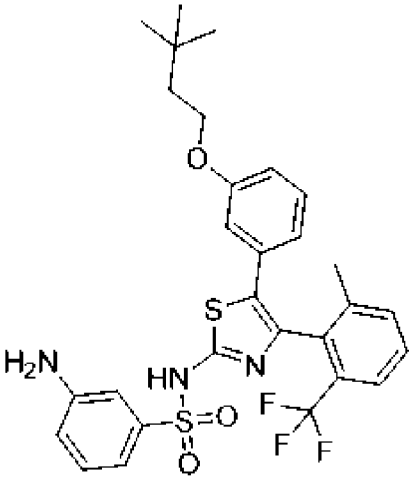
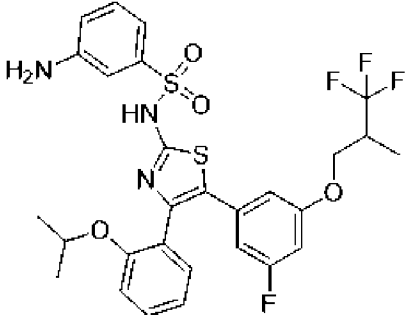
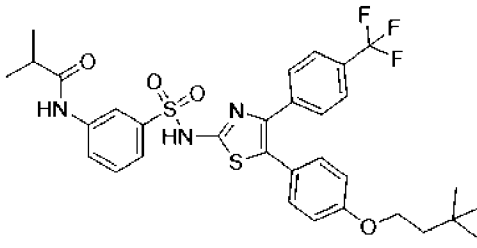
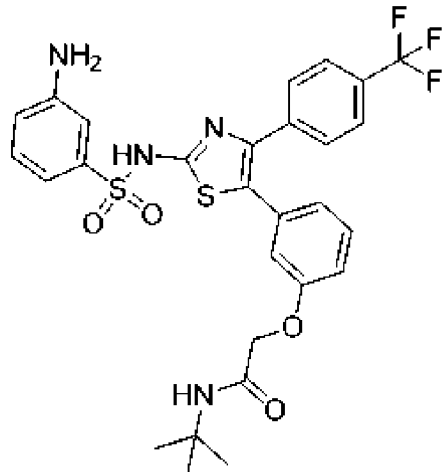
123		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамид)бензолсульфонамид</p>
137		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[метил(метилсульфонил)амино]бензолсульфонамид</p>
487		<p>6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
588		<p>N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид</p>

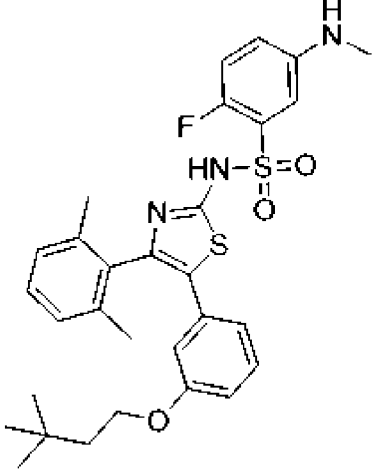
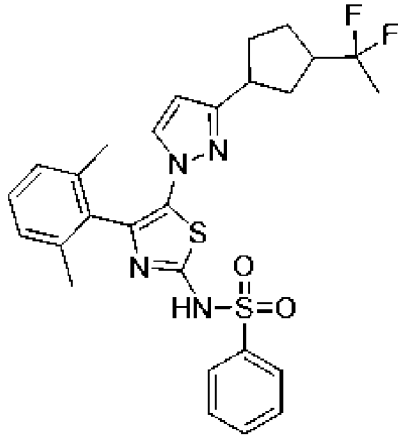
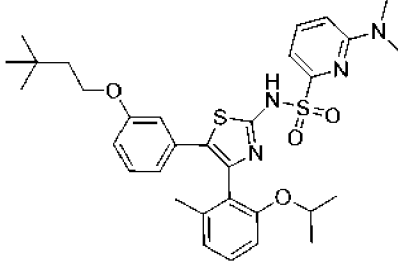
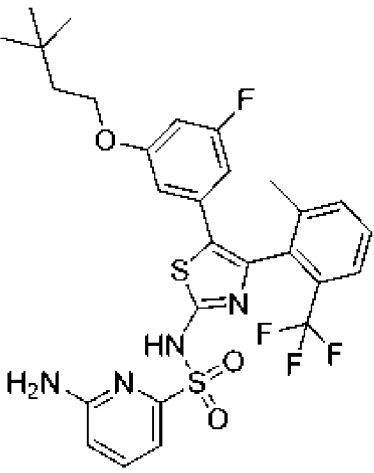


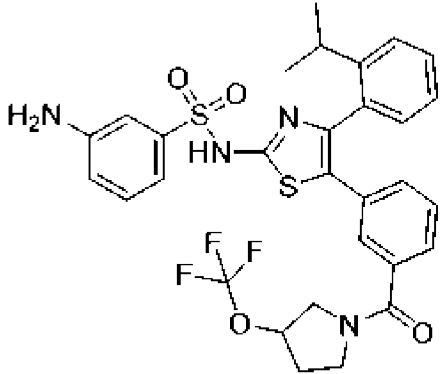
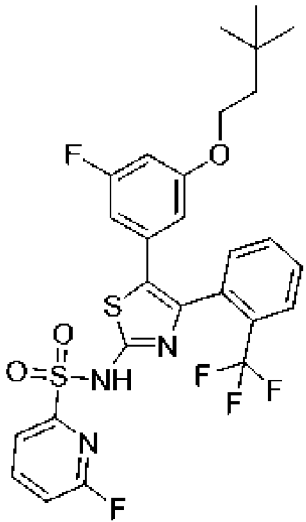
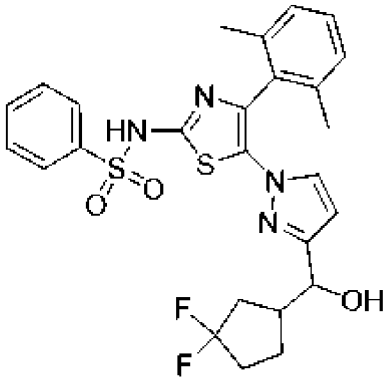
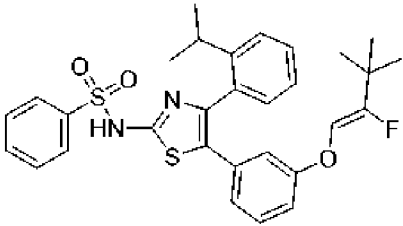
188		6-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутокси)-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
143		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(1,1,1-трифторо-3-гидроксипропан-2-ил)оксифенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
114		3-амино-N-[5-[3-[(4,4-дифтороциклогексил)метокси]фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
26		5-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокси)-4-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторобензолсульфонамид

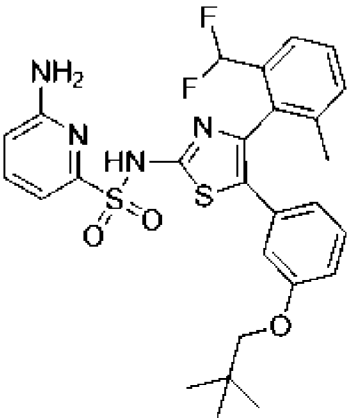
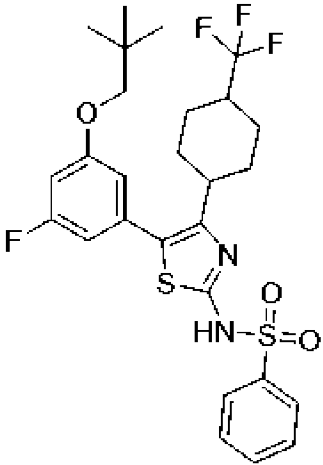
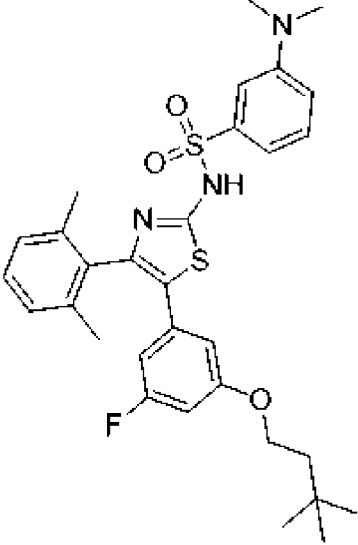
495		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[[2R,4R)-2-метил-4-[(2-метилпропан-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид
362		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
151		1-(дифторометил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид

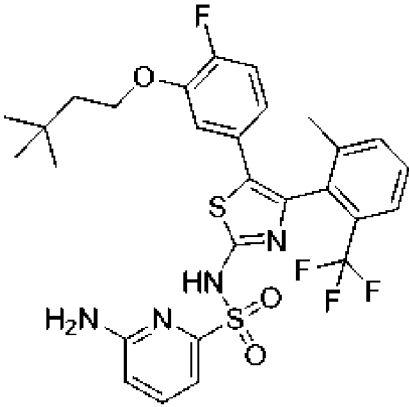
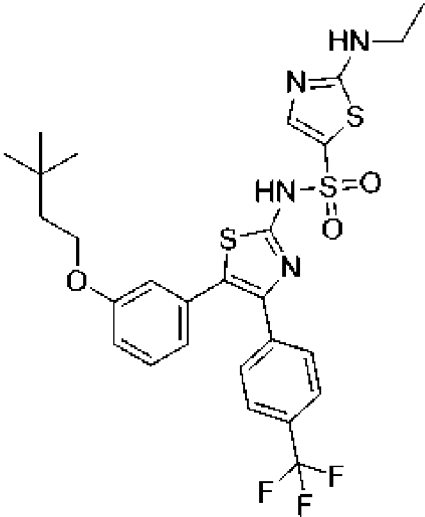
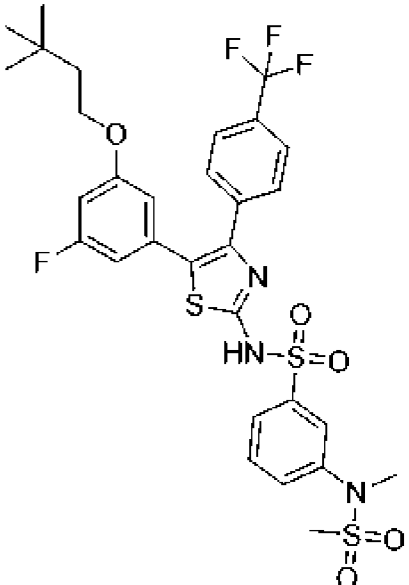
589		<p>N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)-2-((2- гидроксиэтил)амино)тиазол-5- сульфонамид</p>
166		<p>3-амино-N-[4-[2- (дифторометил)фенил]-5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид</p>
397		<p>N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9- азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-[2-(2- фторопропан-2-ил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
370		<p>N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[6- (2,2-диметилпропил)-3,6-дигидро- 2H-пиран-4-ил]-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид</p>

14		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-[2- метил-6-(трифторметил)фенил]- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
177		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3- трифторо-2- метилпропокси)фенил]-4-(2- пропан-2-илоксифенил)-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
590		N-(3-(N-(5-(4-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)сульфамойл)фенил)изобутира мид
591		2-(3-(2-((3- аминофенил)сульфонамидо)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-5- ил)феноксифенил)-N-(трет- бутил)ацетамид

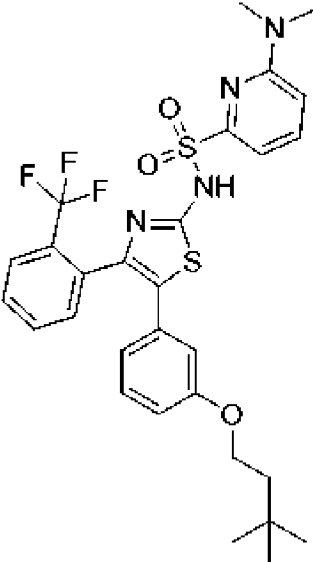
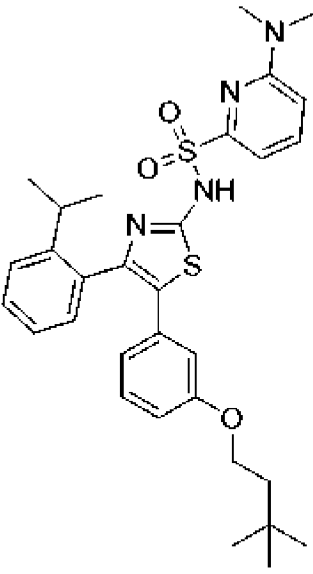
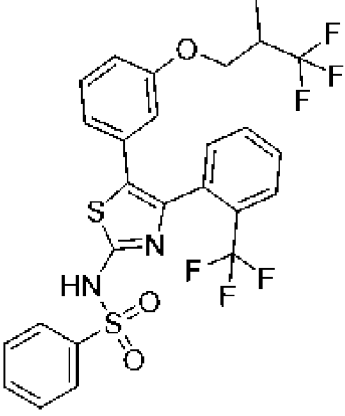
344		<p>N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]- 2-фторо-5- (метиламино)бензолсульфонамид</p>
499		<p>N-[5-[3-[3-(1,1- дифтороэтил)циклопентил]пиразо л-1-ил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
329		<p>6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2- метил-6-пропан-2-илоксифенил)- 1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид</p>
312		<p>6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]- 4-[2-метил-6- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид</p>

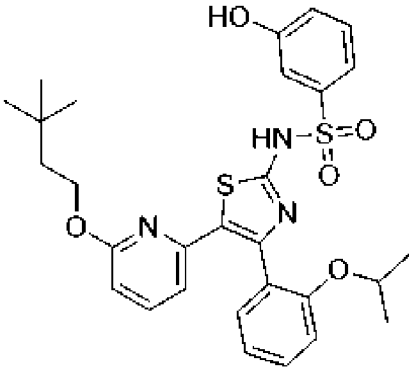
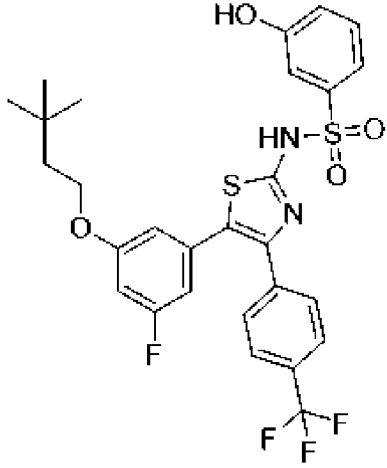
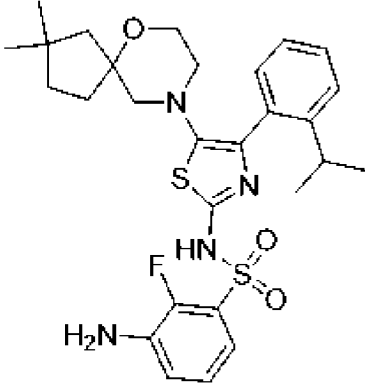
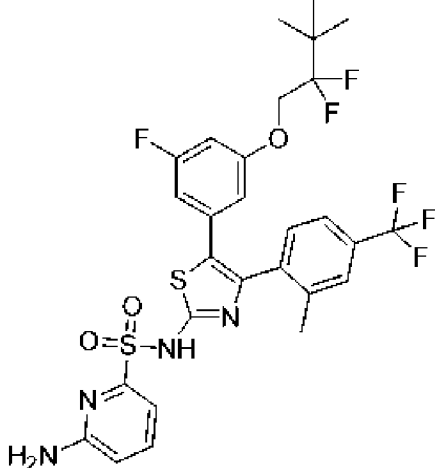
473		3-амино-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-карбонил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
165		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-фторопиридин-2-сульфонамид
453		N-[5-[3-[(3,3-дифтороциклопентил)-гидроксиметил]пиразол-1-ил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
372		N-[5-[3-(2-фторо-3,3-диметилбут-1-энокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

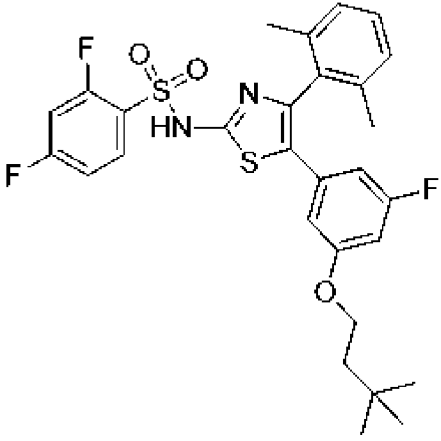
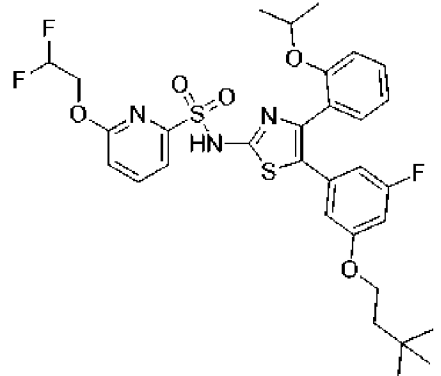
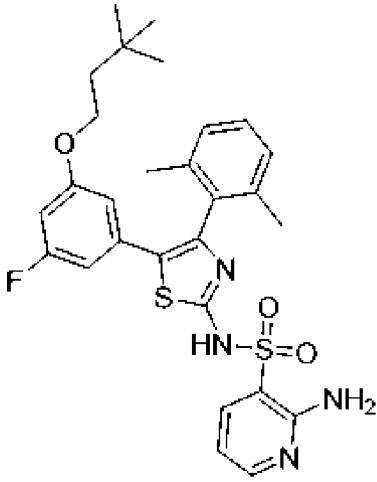
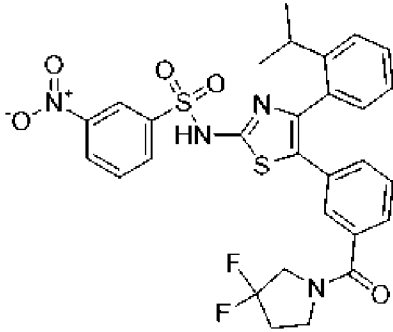
356		6-амино-N-[4-[2-(дифторометил)-6-метилфенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
592		N-(5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)циклогексил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
227		3-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

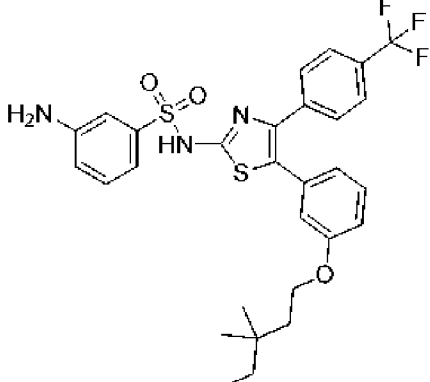
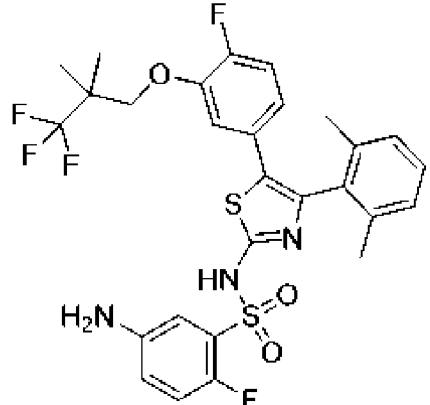
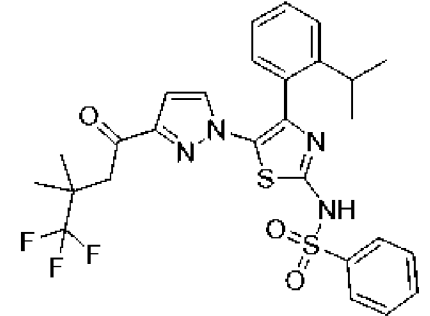
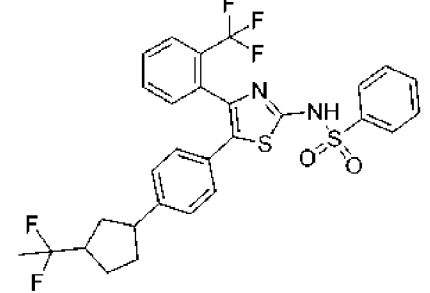
369		6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксид)-4-фторофенил]- 4-[2-метил-6- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид
593		N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксид)фенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)-2-(этиламино)тиазол-5- сульфонамид
594		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5- фторофенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)-3-(N- метилметилсульфонамидо)бензол сульфонамид

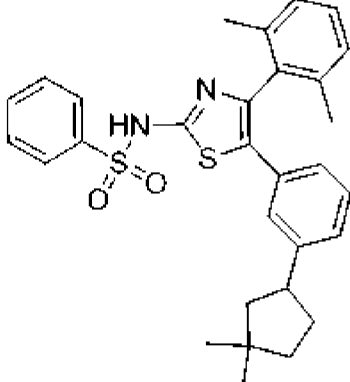
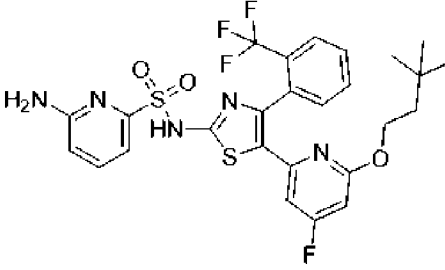
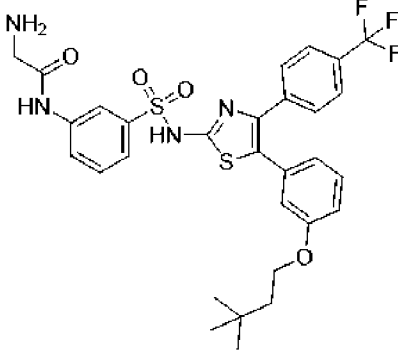
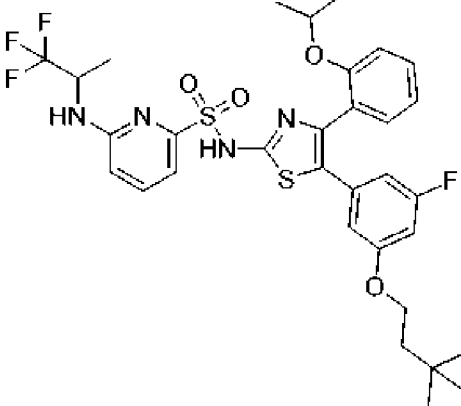


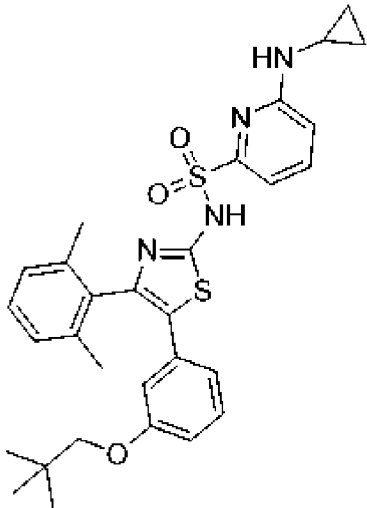
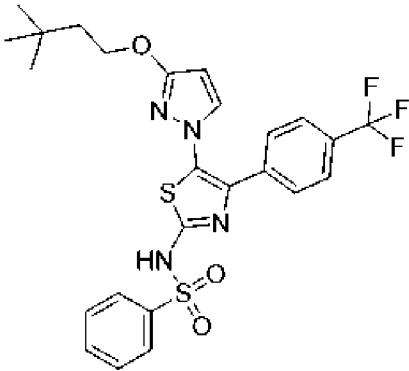
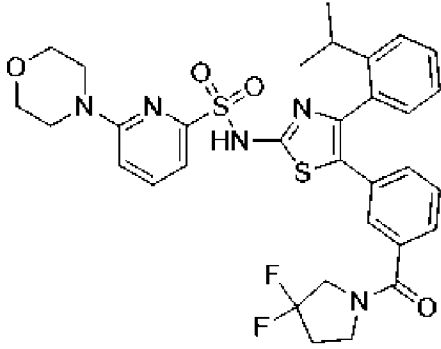
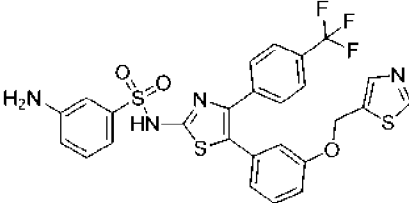
326		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
330		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
412		N-[4-[2-(трифторметил)фенил]-5-[3-(3,3,3-трифторо-2-метилпропоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

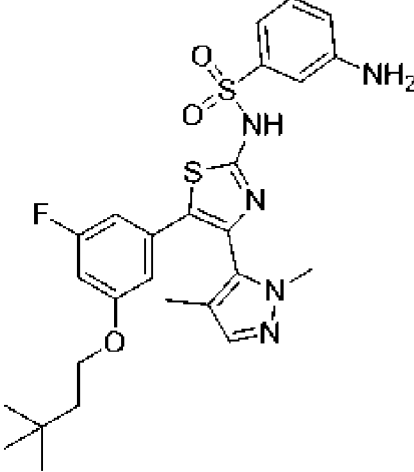
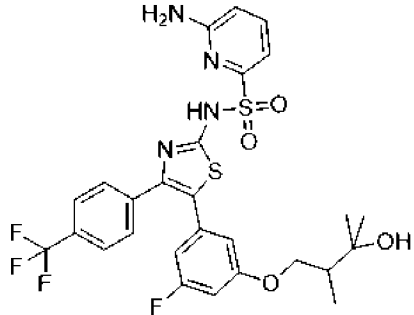
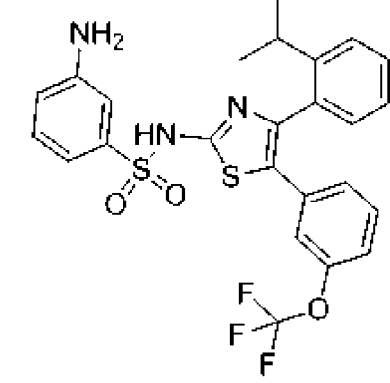
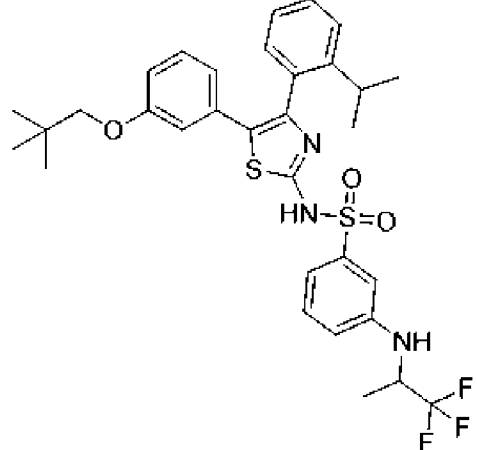
121		N-[5-[6-(3,3- диметилбутоксипиридин-2-ил]-4- (2-пропан-2-илоксифенил)-1,3- тиазол-2-ил]-3- гидроксибензолсульфонамид
95		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил]-4- фторофенил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-3- гидроксибензолсульфонамид
39		3-амино-N-[5-(3,3-диметил-6- окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)- 4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3- тиазол-2-ил]-2- фторобензолсульфонамид
235		6-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3- диметилбутоксипиридин-2-ил]-4- фторофенил]-4-[2-метил-4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид

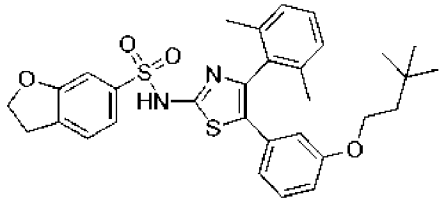
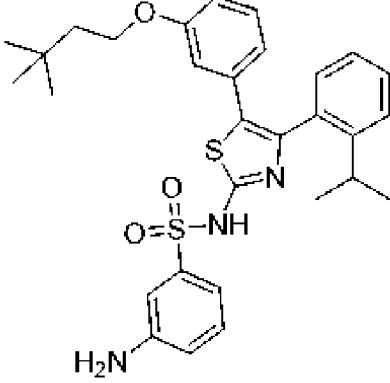
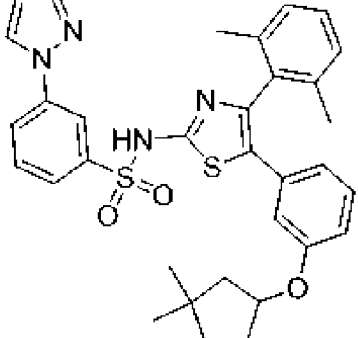
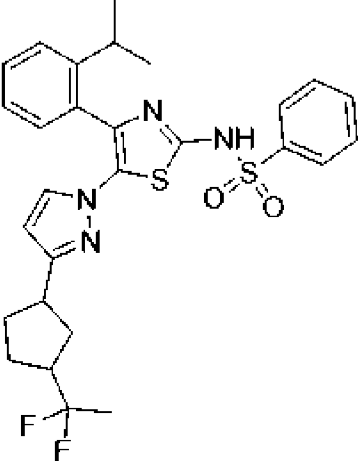
406		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2,4-дифторобензолсульфонамид
324		6-(2,2-дифторэтоксид)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
35		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-3-сульфонамид
464		N-[5-[3-(3,3-дифторопирролидин-1-карбонил)фенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид

175		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилпентокси)фенил]-4-[4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
12		5-амино-N-[4-(2,6- диметилфенил)-5-[4-фторо-3- (3,3,3-трифторо-2,2- диметилпропокси)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-2- фторобензолсульфонамид
476		N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3- (4,4,4-трифторо-3,3- диметилбутаноил)пиразол-1-ил]- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
455		N-[5-[4-[3-(1,1- дифтороэтил)циклопентил]фенил ]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

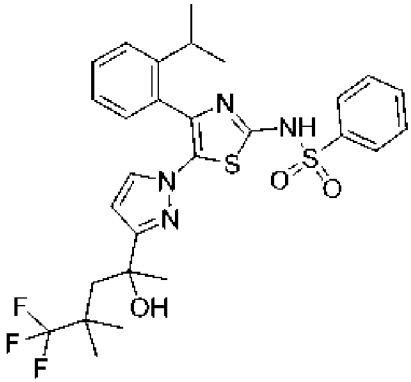
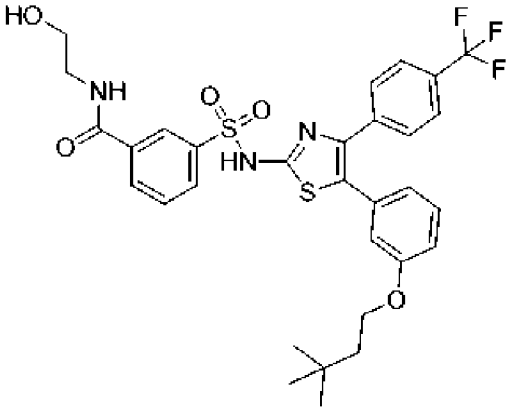
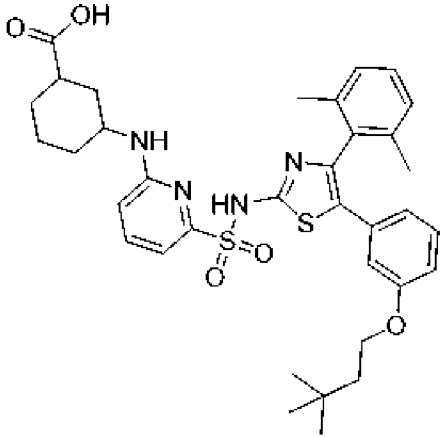
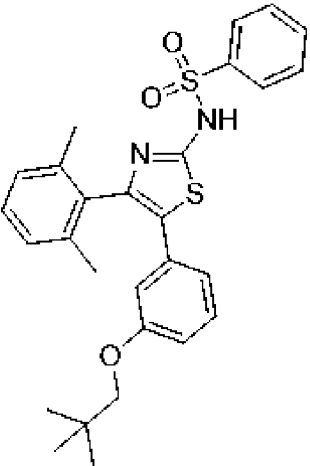
422		N-[5-[3-(3,3- диметилциклопентил)фенил]-4- (2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
176		6-амино-N-[5-[6-(3,3- диметилбутоксид)-4- фторопиридин-2-ил]-4-[2- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид
596		2-амино-N-(3-(N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксид)фенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)сульфамойл)фенил)ацетамид
417		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5- фторофенил]-4-(2-пропан-2- илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6- (1,1,1-трифторпропан-2- иламино)пиридин-2-сульфонамид

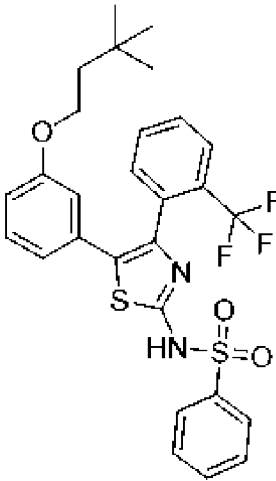
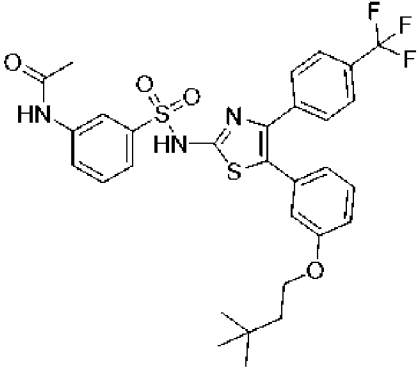
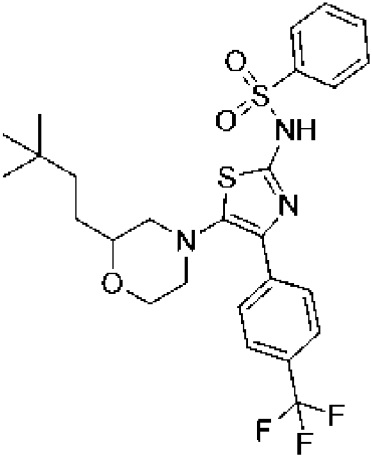
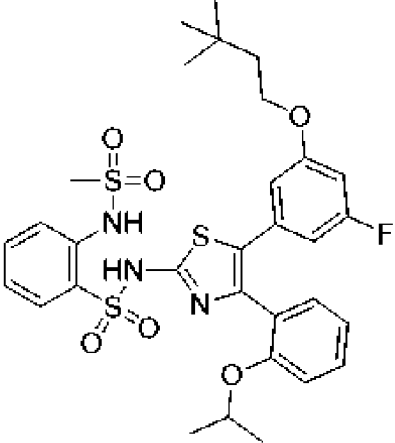
300		6-(циклопропиламино)-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
77		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиразол-1-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
478		N-[5-[3-(3,3-дифторопирролидин-1-карбонил)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-морфолин-4-илпиридин-2-сульфонамид
597		3-амино-N-(5-(3-(тиазол-5-илметокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

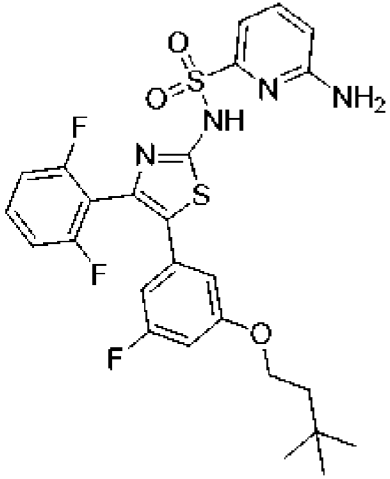
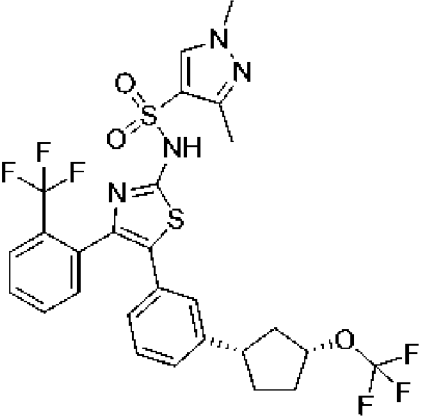
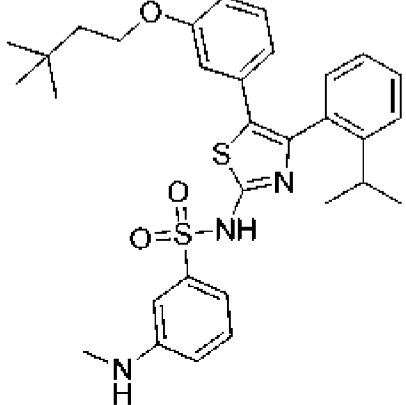
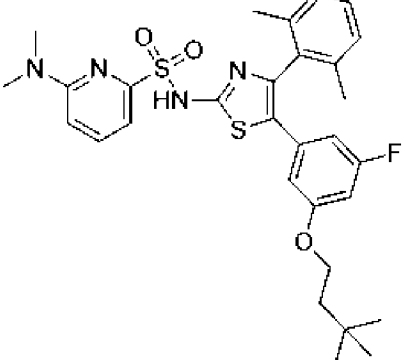
598		3-амино-N-(4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-(3,3-диметилбутокс)-5-(фторофенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
210		6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3-гидрокси-2,3-диметилбутокс)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
492		3-амино-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(трифторметокс)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
376		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокс)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)бензолсульфонамид

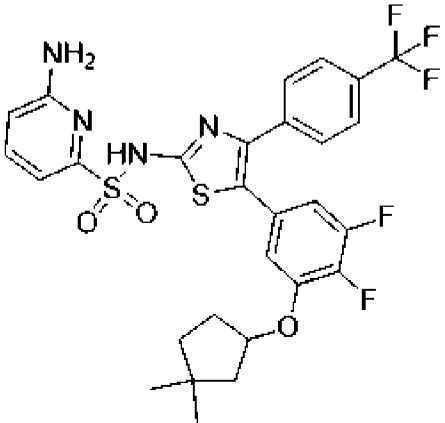
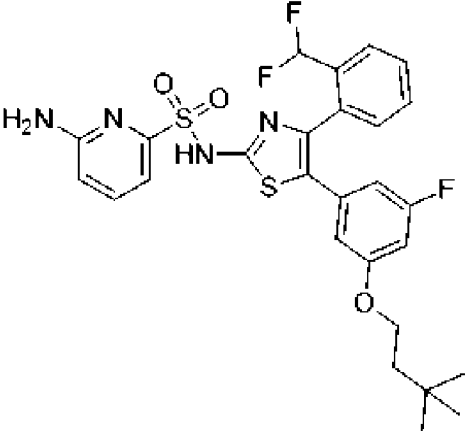
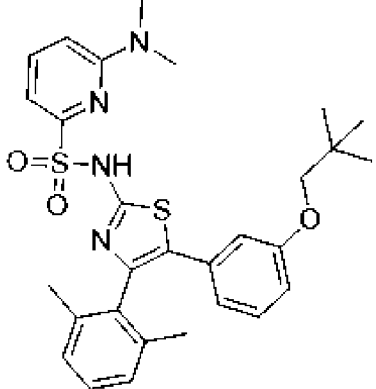
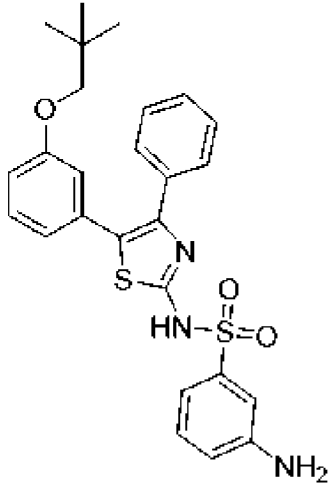
335		N-[5-[3-(3,3- диметилбutoкси)фенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]- 2,3-дигидро-1-бензофуран-6- сульфонамид
18		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбutoкси)фенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
28		N-[5-[3-(3,3- диметилциклопентил)оксифенил] -4-(2,6-диметилфенил)-1,3- тиазол-2-ил]-3-пиразол-1- илбензолсульфонамид
498		N-[5-[3-[3-(1,1- дифтороэтил)циклопентил]пиразо л-1-ил]-4-(2-пропан-2-илфенил)- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид

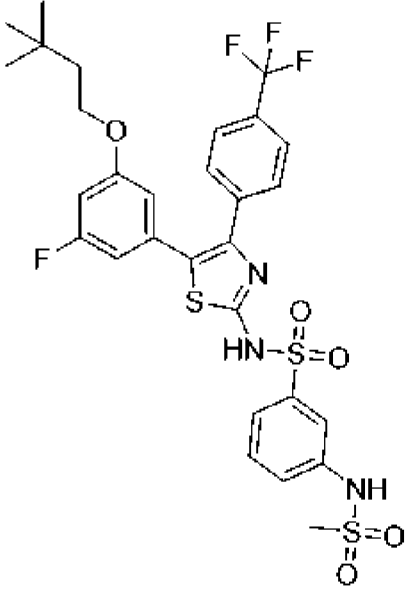
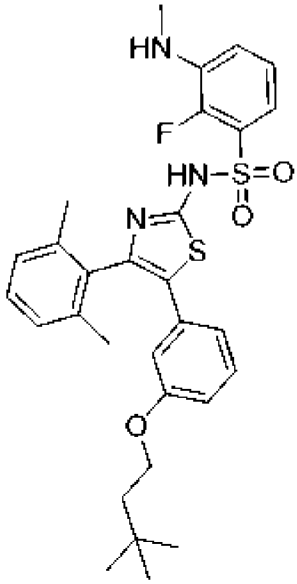
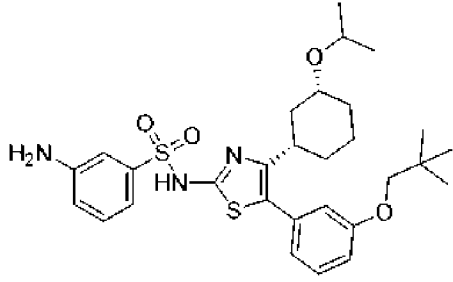


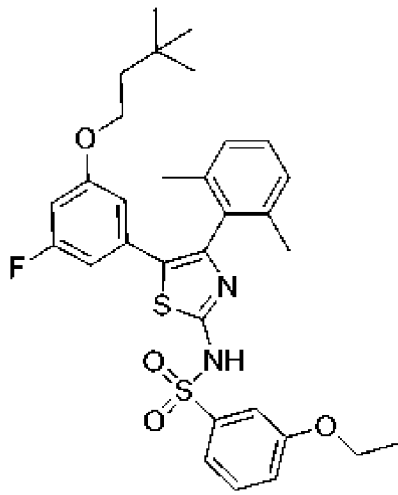
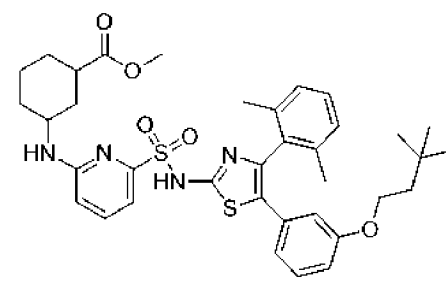
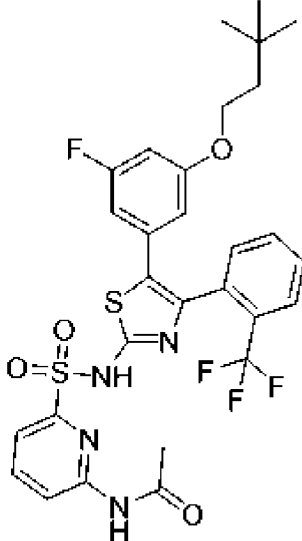
489		N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(5,5,5-трифторо-2-гидрокси-4,4-диметилпентан-2-ил)пиразол-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
599		3-(N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)-N-(2-гидроксиэтил)бензамид
436		3-[[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]амино]циклогексан-1-карбоновая кислота
284		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

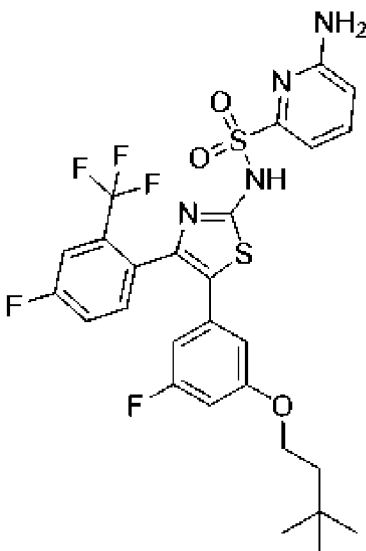
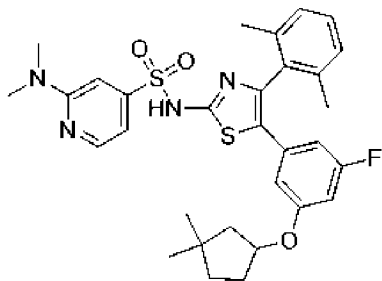
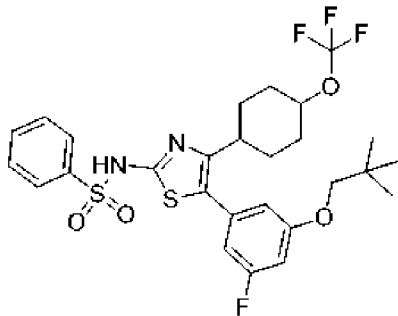
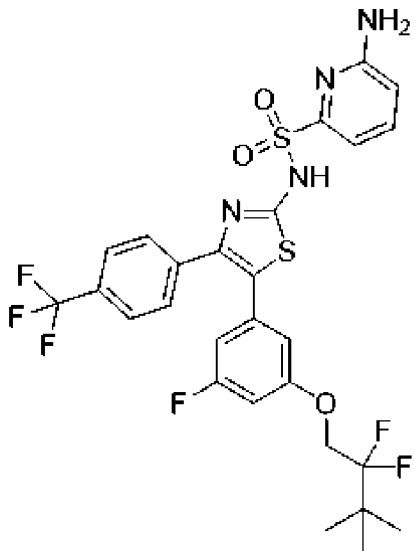
254		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
600		<p>N-(3-(N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)ацетамид</p>
373		<p>N-[5-[2-(3,3-диметилбутил)морфолин-4-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид</p>
127		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторфенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>

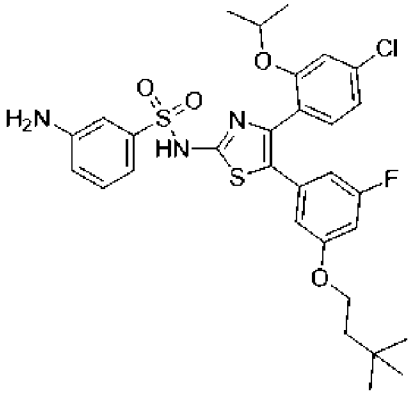
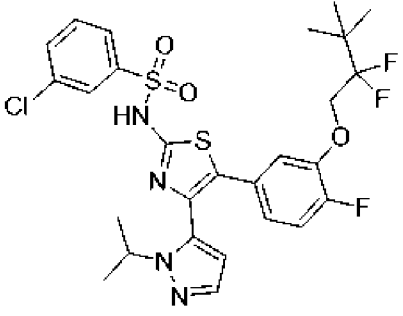
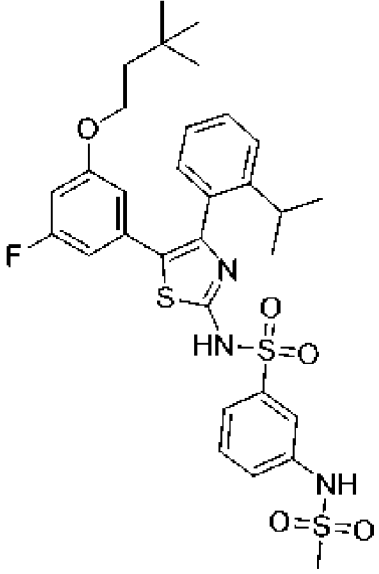
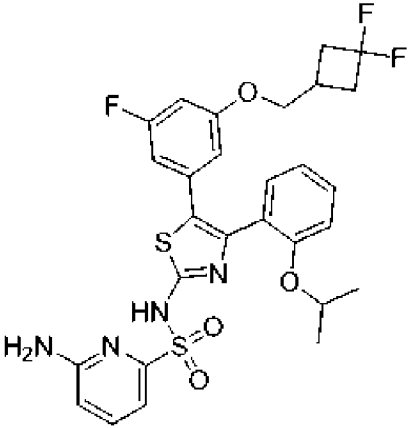
337		6-амино-N-[4-(2,6-дифторофенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
45B1		1,3-диметил-N-[5-[3-[(1S, 3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид
21		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метиламино)бензолсульфонамид
240		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

232		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси-4,5-дифторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
181		6-амино-N-[4-[2-(дифторометил)фенил]-5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
601		6-(диметиламино)-N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамид
602		3-амино-N-(5-(3-(неопентилокси)фенил)-4-фенилтиазол-2-ил)бензолсульфонамид

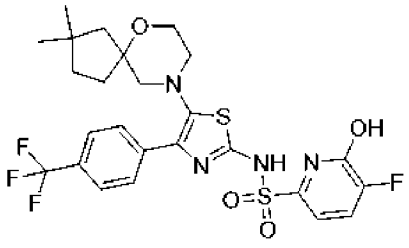
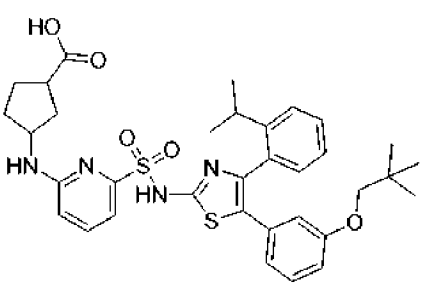
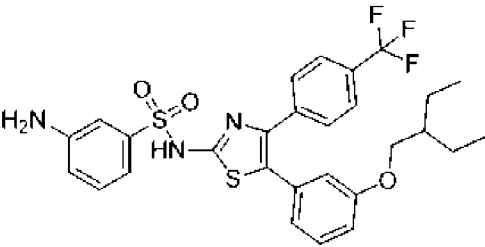
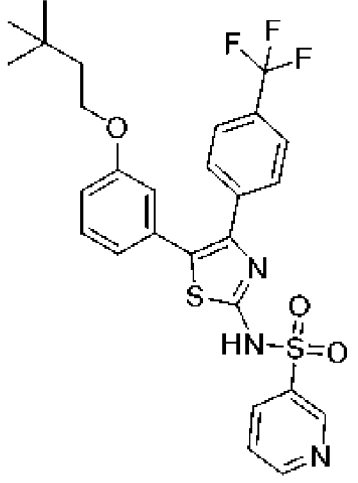
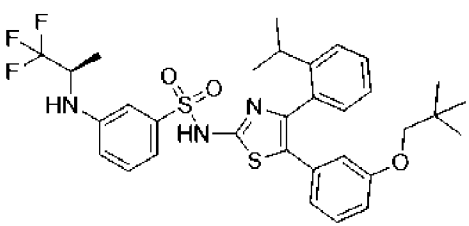
140		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
350		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторо-3-(метиламино)бензолсульфонамид</p>
603		<p>3-амино-N-(4-((1S,3R)-3-изопропоксициклогексил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид</p>

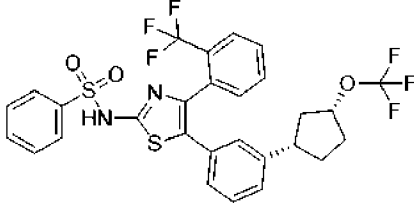
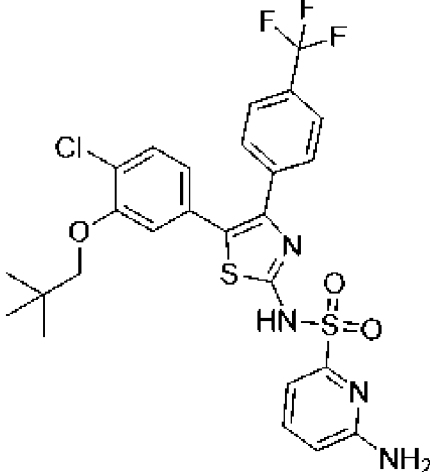
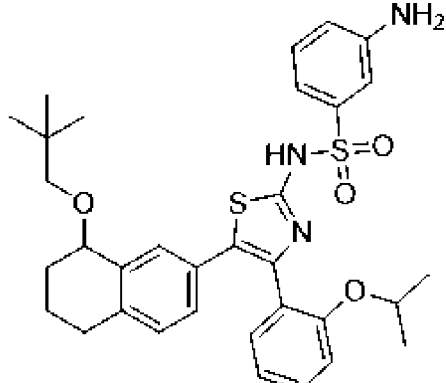
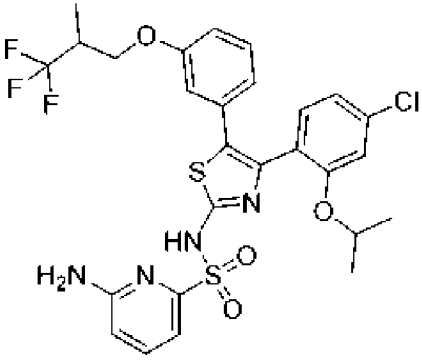
260		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-этоксibenзолсульфонамид
435		метил 3-[[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]амино]циклогексан-1-карбоксилат
168		N-[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]ацетамид

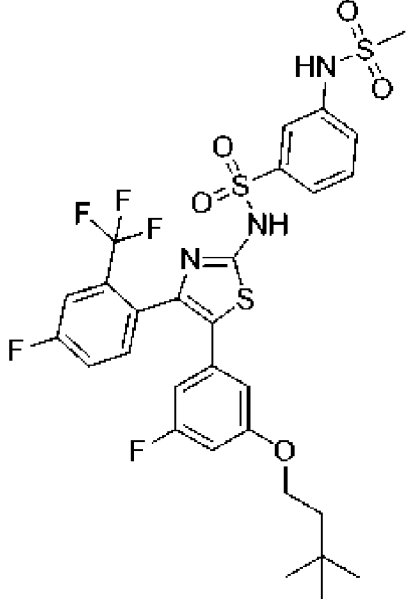
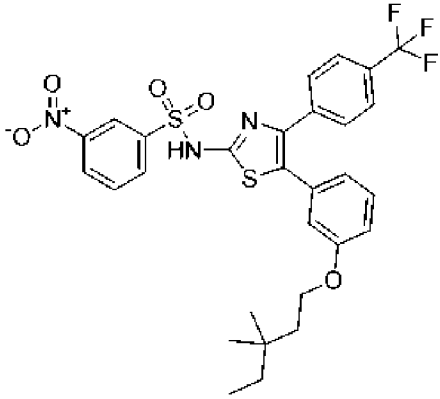
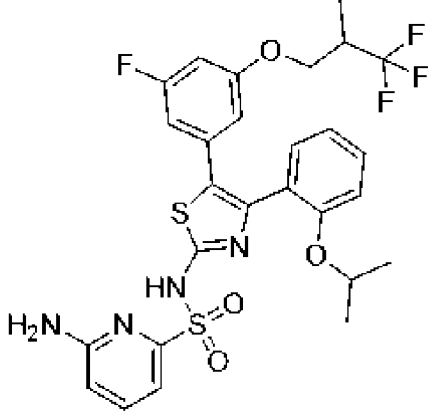
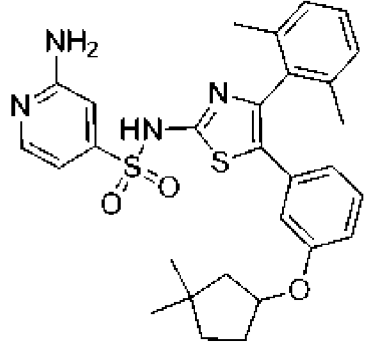
170		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
247		2-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
604		N-(5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)-4-(4-(трифторметокси)циклогексил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
216		6-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

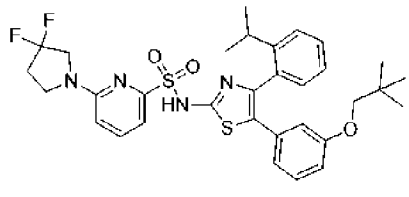
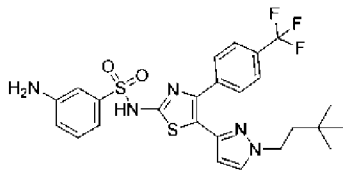
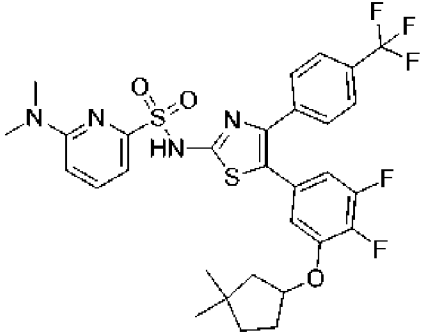
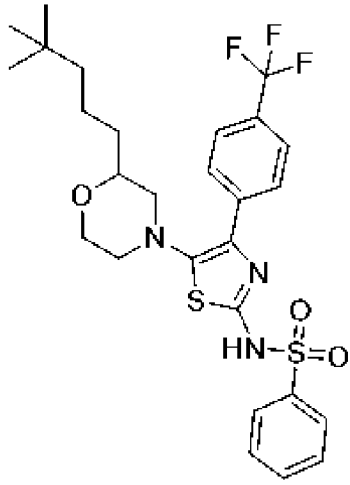
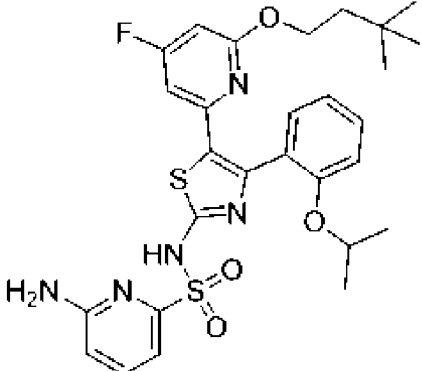
286		3-амино-N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
605		3-хлоро-N-(5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокс)-4-фторофенил)-4-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
141		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
606		6-амино-N-(5-(3-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-5-фторофенил)-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамид

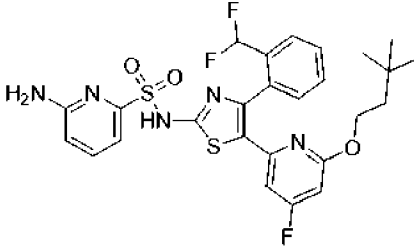
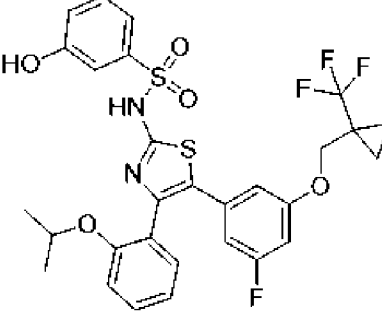
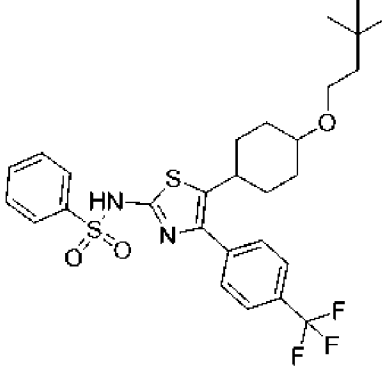
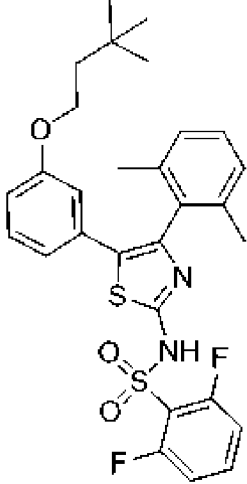


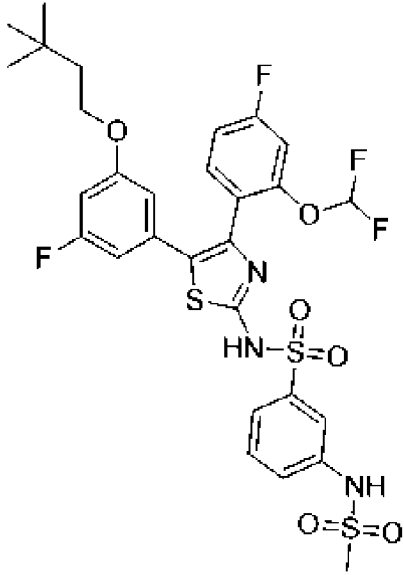
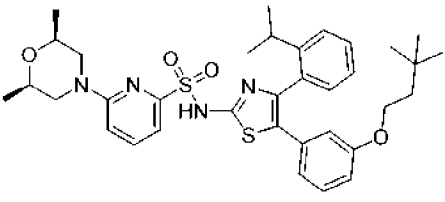
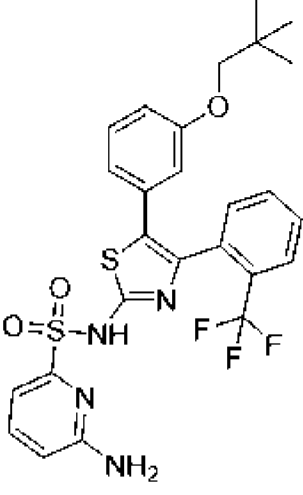
393		N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-5-фторо-6-гидроксипиридин-2-сульфонамид
409		3-[[6-[[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]амино]циклопентан-1-карбоновая кислота
607		3-амино-N-(5-(3-(2-этилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
78		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-3-сульфонамид
429		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-[[2-(2,2,2-трифторпропан-2-ил)амино]бензолсульфонамид

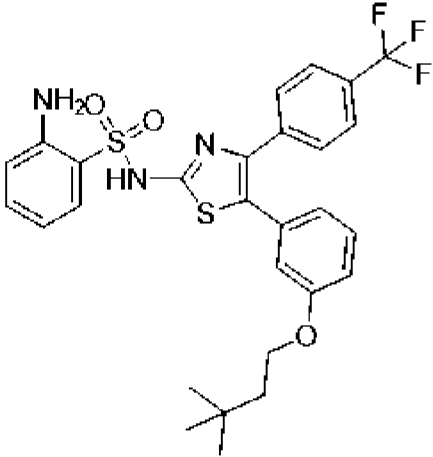
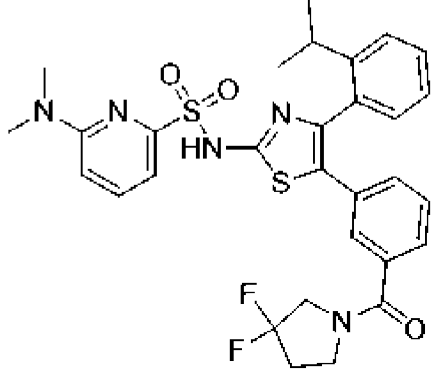
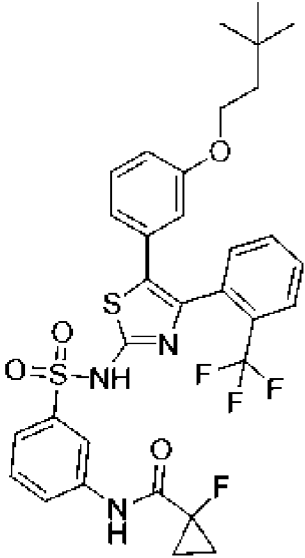
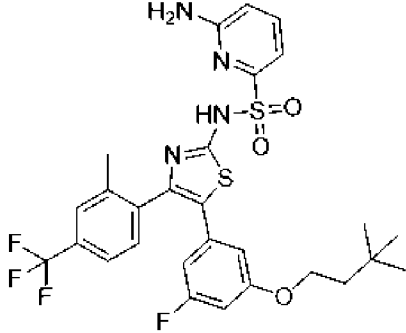
44A1		N-[5-[3-[(1R,3S)-3-(2,2,2-трифторметокси)циклопентил]фенил]бензолсульфонамид]
157		6-амино-N-[5-[4-хлоро-3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[4-(2,2,2-трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
109		3-амино-N-[5-[8-(2,2-диметилпропокси)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
392		6-амино-N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[3-(3,3,3-трифторо-2-метилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

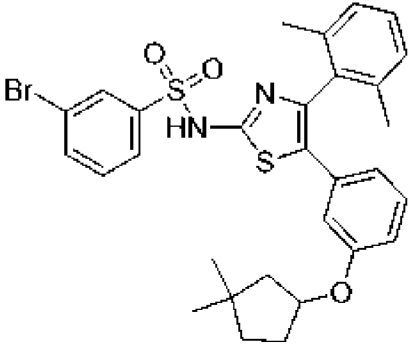
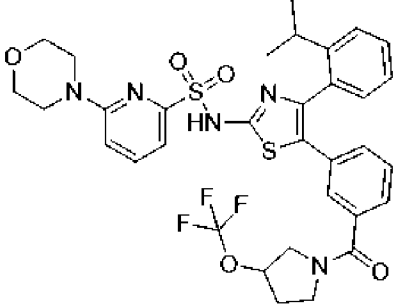
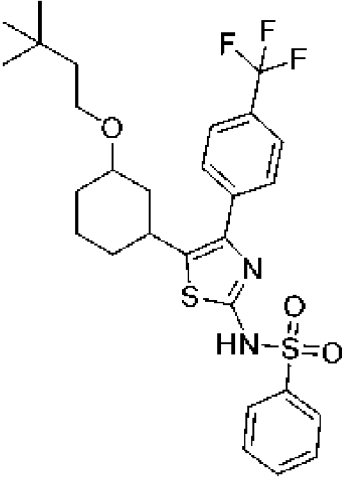
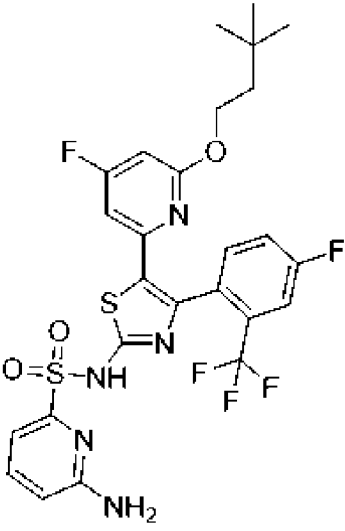
153		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[4-фторо-2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
608		<p>N-(5-(3-((3,3-диметилпентил)окси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамид</p>
195		<p>6-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3-трифторо-2-метилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
366		<p>2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид</p>

486		6-(3,3-дифторопирролидин-1-ил)-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
90		3-амино-N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пирозол-3-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
223		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)окси-4,5-дифторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
86		N-[5-[2-(4,4-диметилпентил)морфолин-4-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
208		6-амино-N-[5-[6-(3,3-диметилбутоксид)-4-фторопиридин-2-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

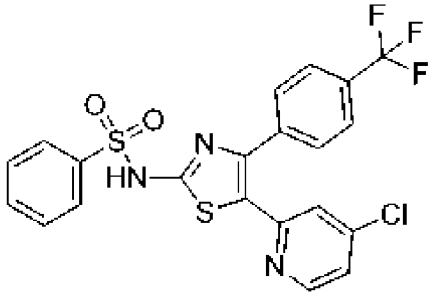
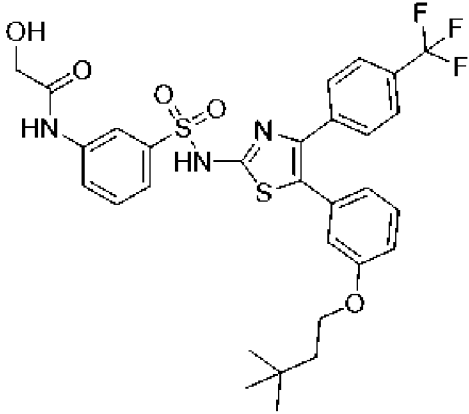
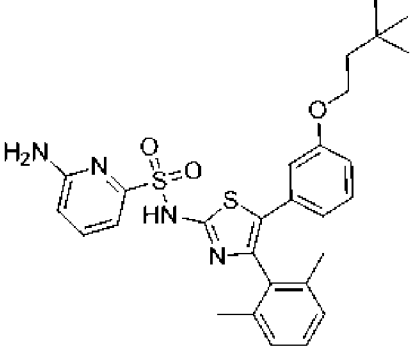
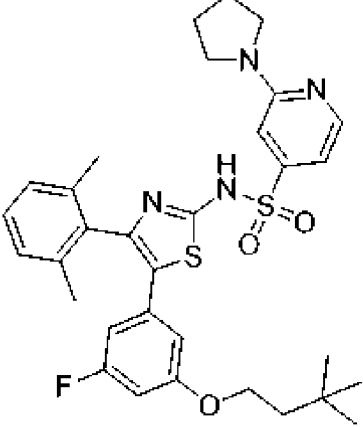
197		6-амино-N-[4-[2-(дифторометил)фенил]-5-[6-(3,3-диметилбутоксид)-4-фторопиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
130		N-[5-[3-фторо-5-[[1-(2,4-диметилфенокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-гидроксибензолсульфонамид
609		N-(5-(4-(3,3-диметилбутоксид)циклогексил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
345		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2,6-дифторобензолсульфонамид

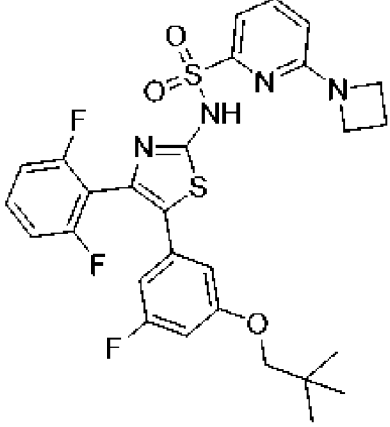
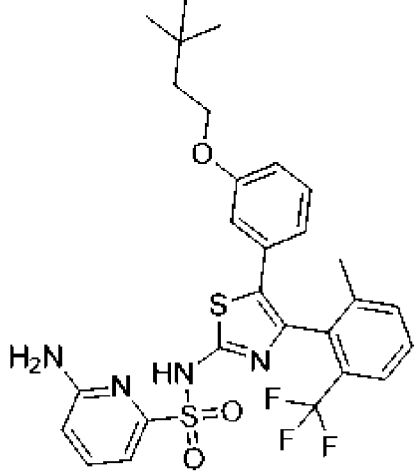
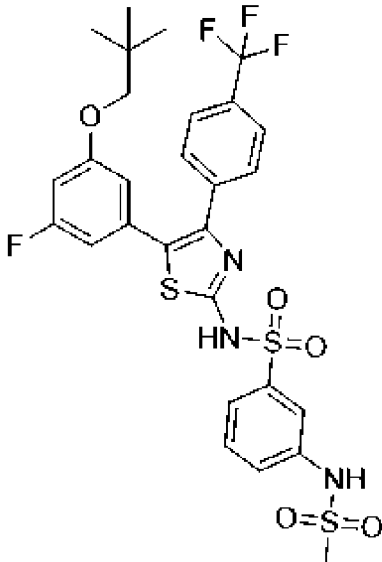
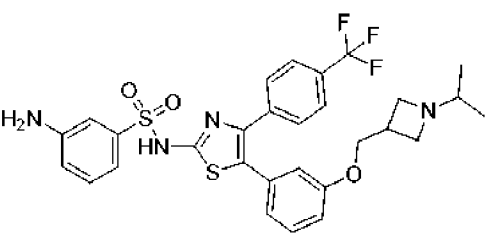
150		<p>N-[4-[2-(дифторметокси)-4-фторофенил]-5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид</p>
466		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
273		<p>6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>

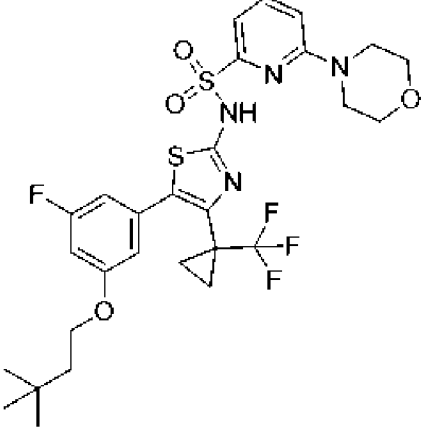
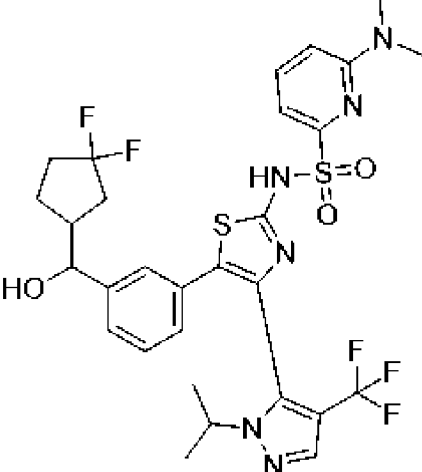
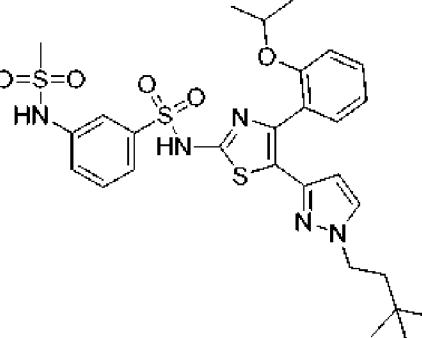
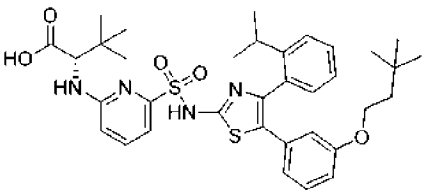
610		2-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(4- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
481		N-[5-[3-(3,3-дифторопирролидин- 1-карбонил)фенил]-4-(2-пропан-2- илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-6- (диметиламино)пиридин-2- сульфонамид
20		N-[3-[[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-[2- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]- 1-фтороциклопропан-1- карбоксамид
193		6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]- 4-[2-метил-4- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид

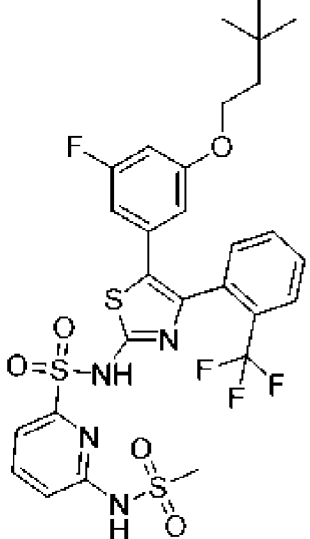
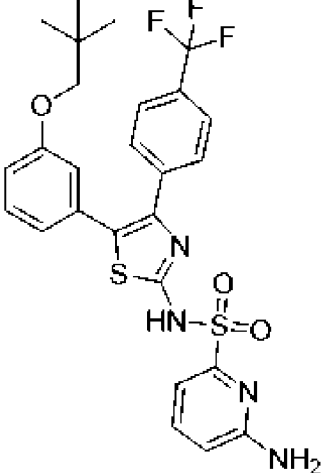
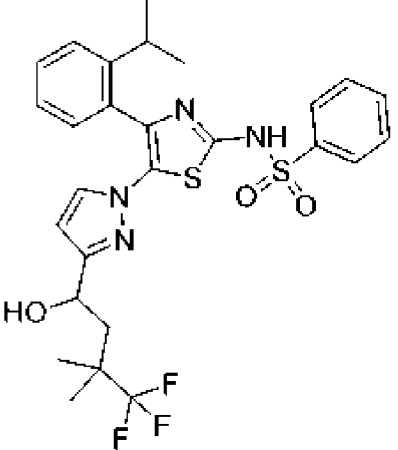
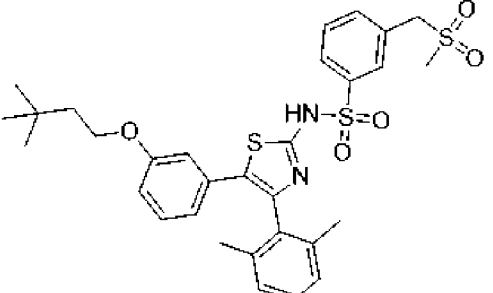
347		3-бromo-N-[5-[3-(3,3- диметилциклопентил)оксифенил] -4-(2,6-диметилфенил)-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
479		6-морфолин-4-ил-N-[4-(2-пропан- 2-илфенил)-5-[3-[3- (трифторметокси)пирролидин-1- карбонил]фенил]-1,3-тиазол-2- ил]пиридин-2-сульфонамид
105		N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксид)циклогексил]-4- [4-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
198		6-амино-N-[5-[6-(3,3- диметилбутоксид)-4- фторопиридин-2-ил]-4-[4-фторо- 2-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-2- сульфонамид

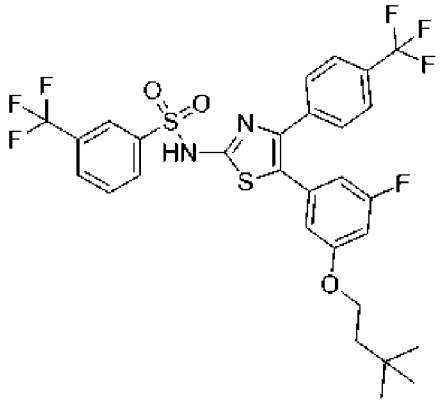
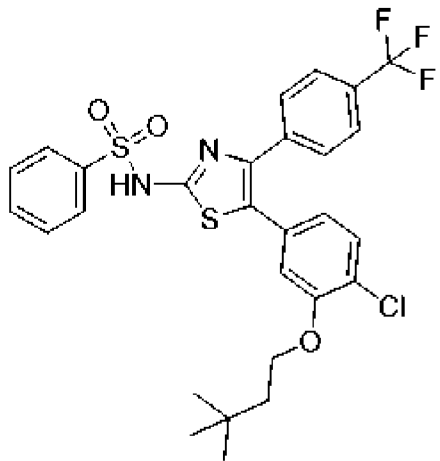
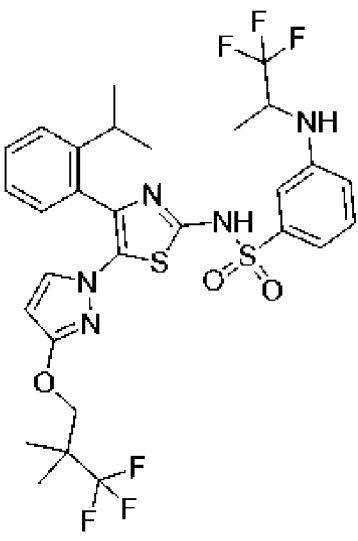


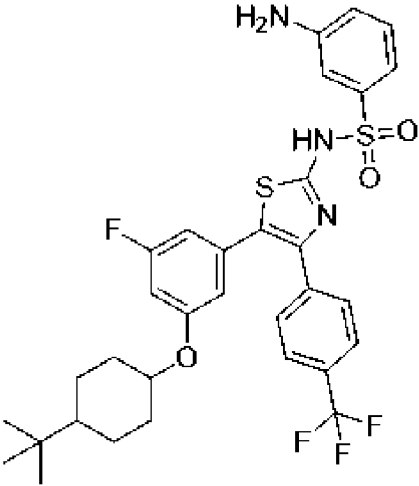
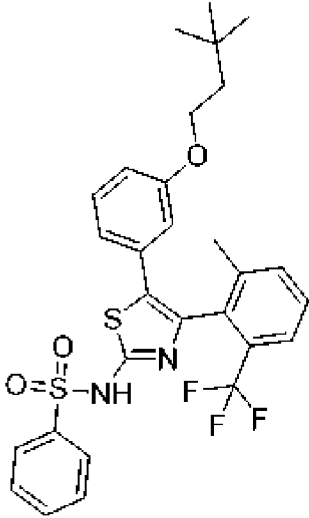
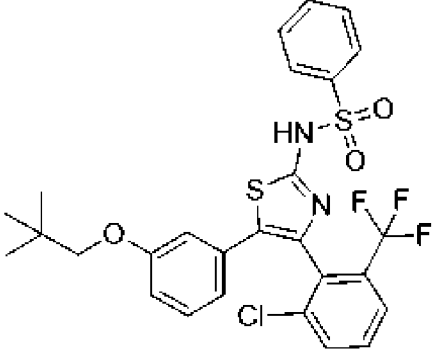
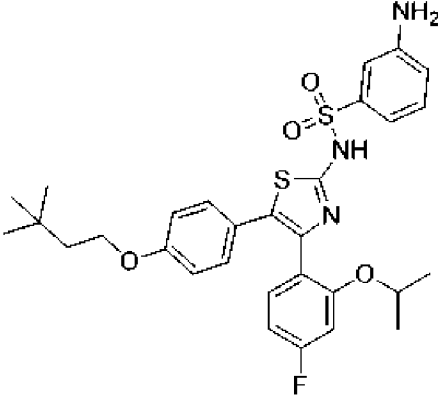
611		N-(5-(4-хлоропиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
612		N-(3-(N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамойл)фенил)-2-гидроксиацетамид
361		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
248		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенофенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-пирролидин-1-илпиридин-4-сульфонамид

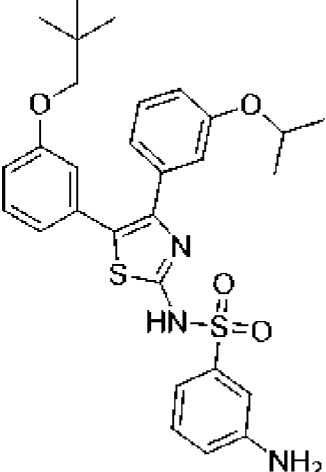
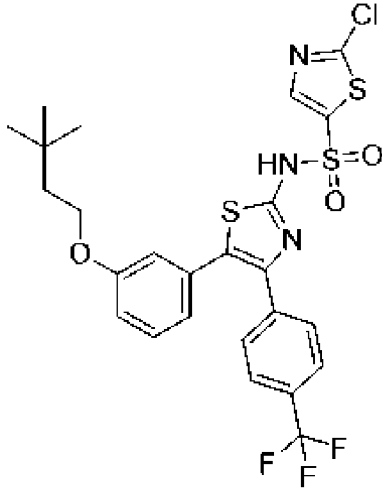
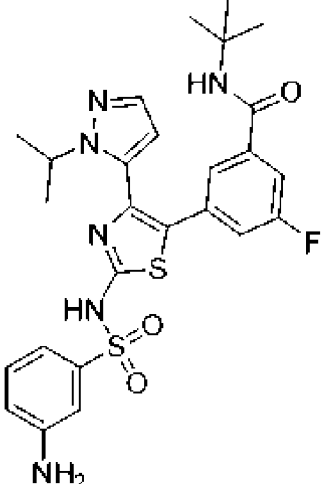
309		6-(азетидин-1-ил)-N-[4-(2,6-дифторофенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
390		6-(азетидин-1-ил)-N-[4-(2,6-дифторофенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
51		N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
613		3-амино-N-(5-(3-((1-изопропилазетидин-3-ил)метокси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

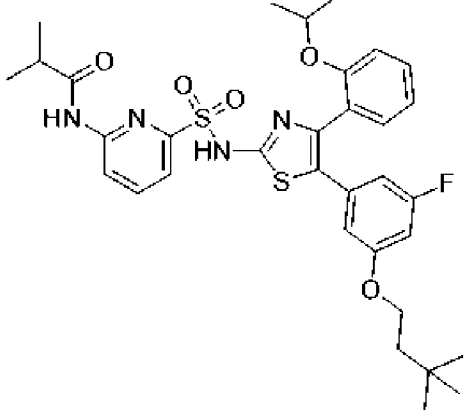
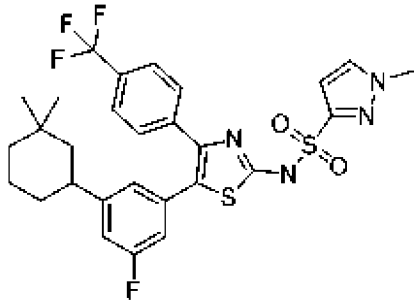
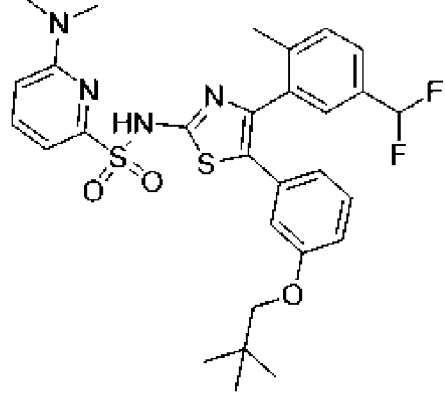
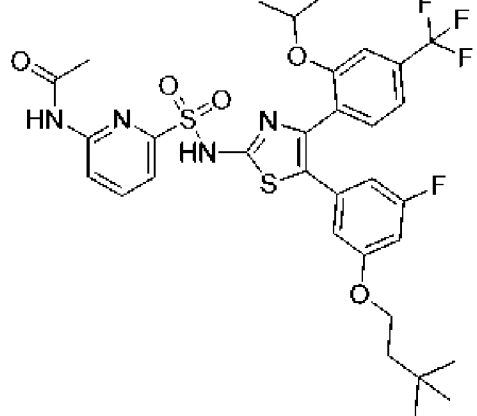
614		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(1-(трифторметил)циклопропил)тиазол-2-ил)-6-морфолинопиридин-2-сульфонамид
411		N-[5-[3-[(3,3-дифтороциклопентил)гидроксиметил]фенил]-4-[2-пропан-2-ил-4-(трифторметил)пиразол-3-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
120		N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пиразол-3-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метансульфонамидо)бензолсульфонамид
36		(2S)-2-[[[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамойл]пиридин-2-ил]амино]-3,3-диметилбутановая кислота

161		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(метансульфонамидо)пиридин-2-сульфонамид
56		6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
477		N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(4,4,4-трифторо-1-гидрокси-3,3-диметилбутил)пиразол-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
343		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метилсульфонилметил)бензолсульфонамид

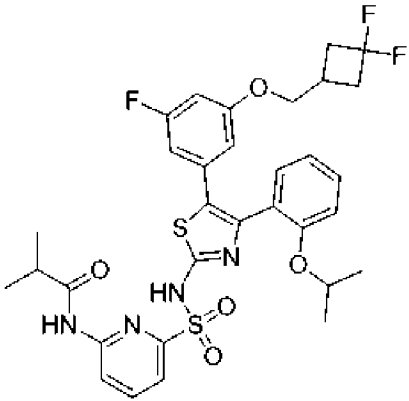
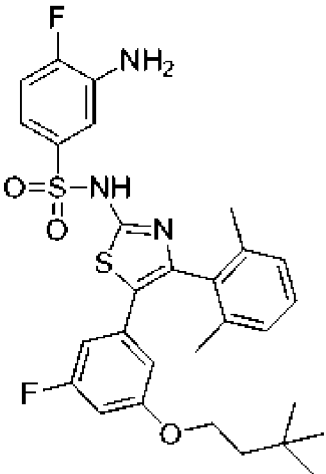
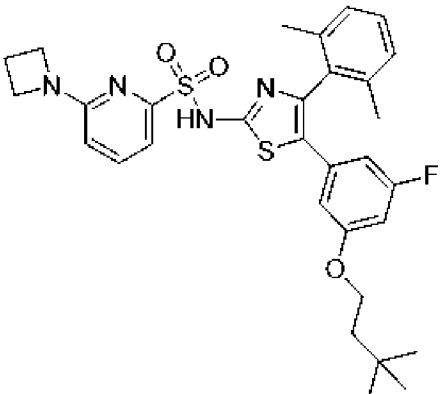
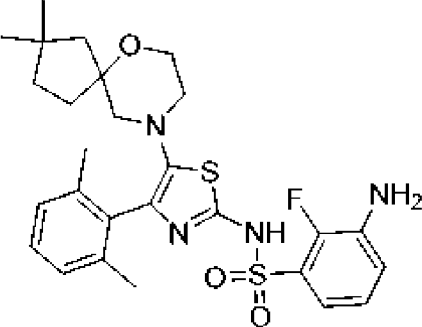
615		N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-(трифторметил)бензолсульфонамид
49		N-[5-[4-хлоро-3-(3,3-диметилбутокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
471		N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)пиразол-1-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-(1,1,1-трифторопропан-2-иламино)бензолсульфонамид

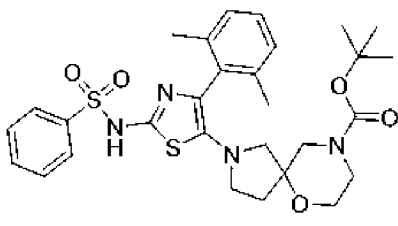
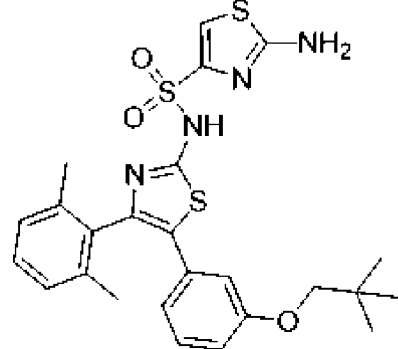
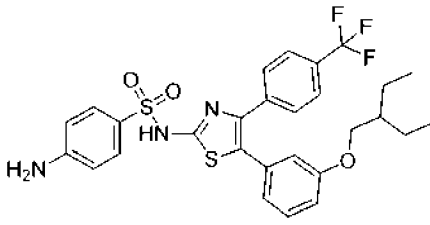
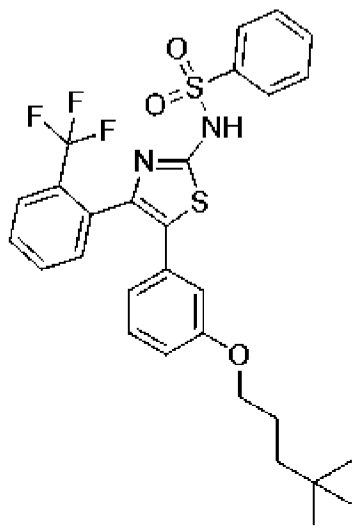
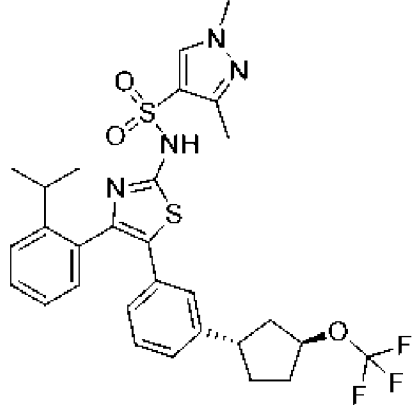
92		3-амино-N-[5-[3-(4-трет-бутилциклогексил)окси-5-фторофенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
387		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
304		N-[4-[2-хлоро-6-(трифторметил)фенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
288		3-амино-N-[5-[4-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-фторо-2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

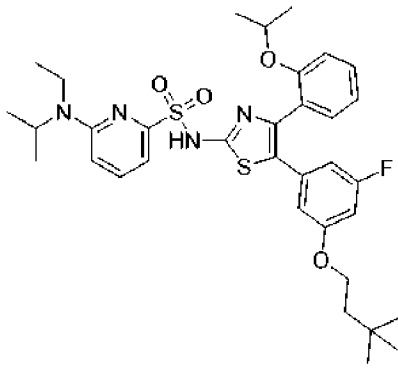
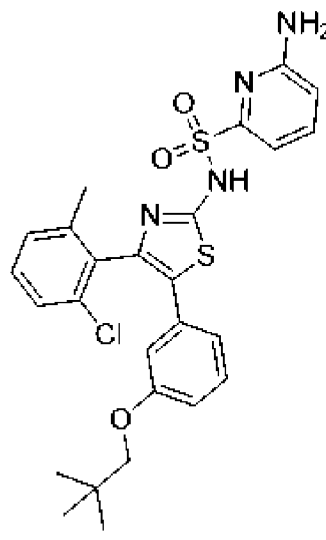
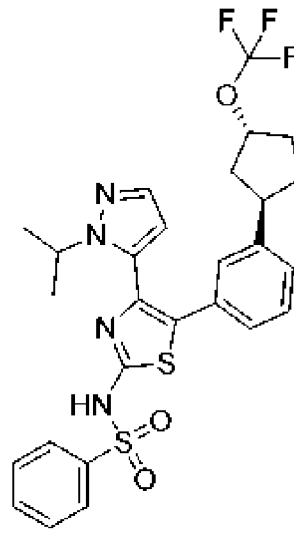
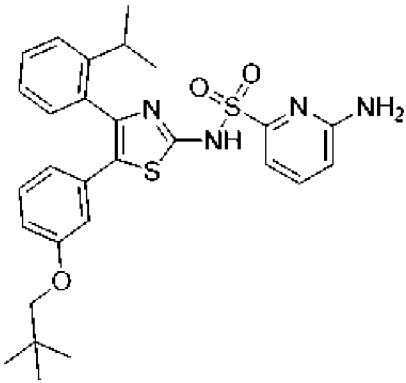
616		3-амино-N-(4-(3-изопропоксифенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
617		2-хлоро-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)тиазол-5-сульфонамид
618		3-(2-((3-аминофенил)сульфонамидо)-4-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)тиазол-5-ил)-N-(трет-бутил)-5-фторобензамид

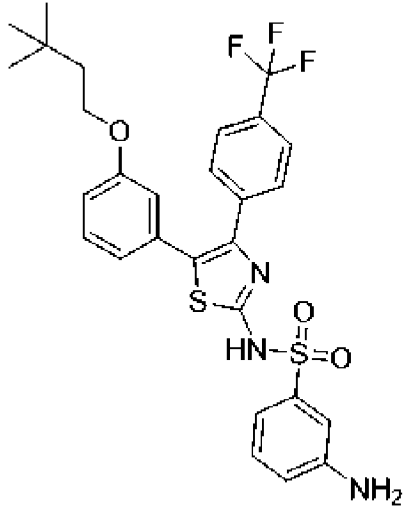
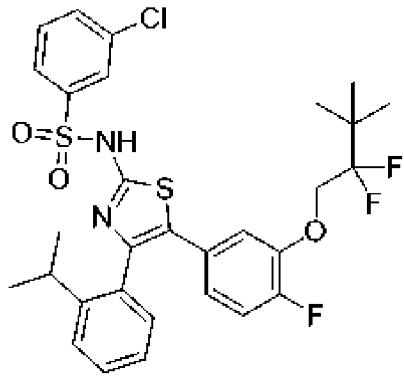
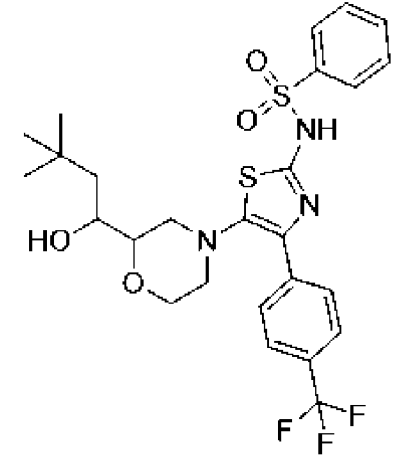
322		N-[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]-2-метилпропанамид
41		N-(5-(3-(3,3-диметилциклогексил)-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонамид
354		N-[4-[5-(дифторометил)-2-метилфенил]-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-6-(диметиламино)пиридин-2-сульфонамид
224		N-[6-[[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-[2-пропан-2-илокси-4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]сульфамоил]пиридин-2-ил]ацетамид

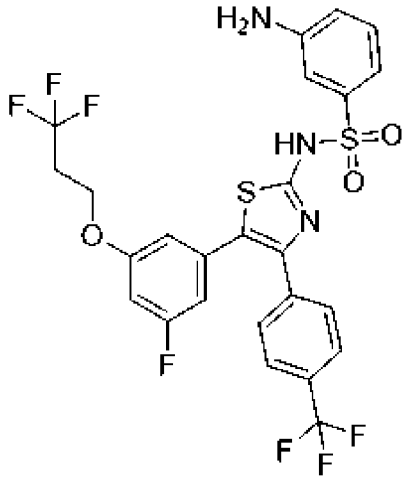
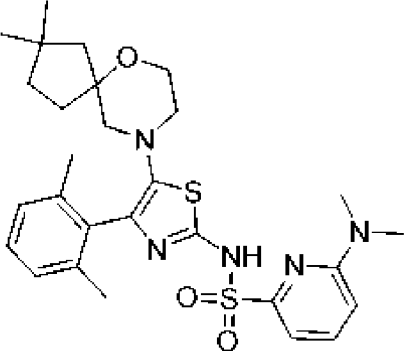
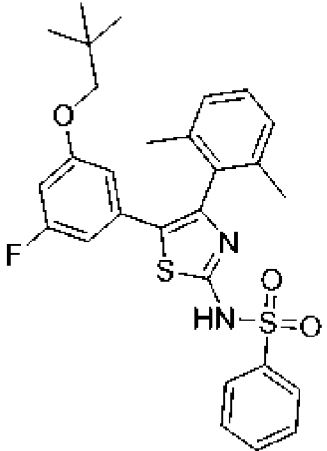
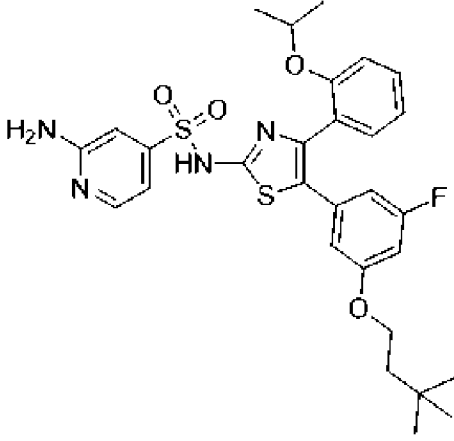


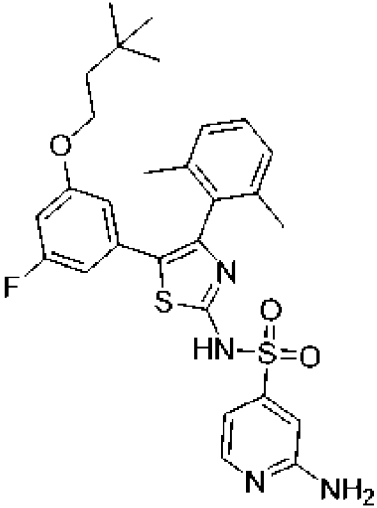
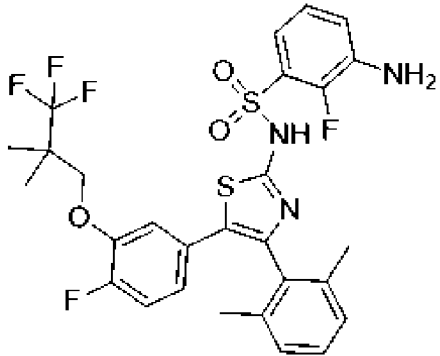
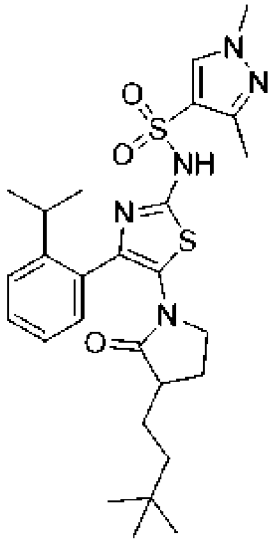
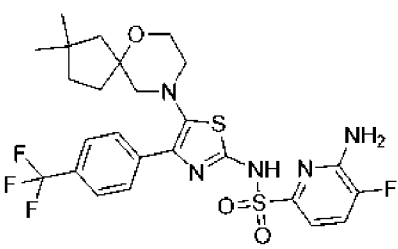
619		<p>N-(6-(N-(5-(3-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-5-фторофенил)-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)пиридин-2-ил)изобутирамид</p>
42		<p>3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-фторобензолсульфонамид</p>
271		<p>6-(азетидин-1-ил)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
38		<p>3-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторобензолсульфонамид</p>

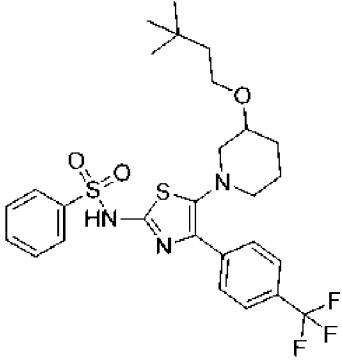
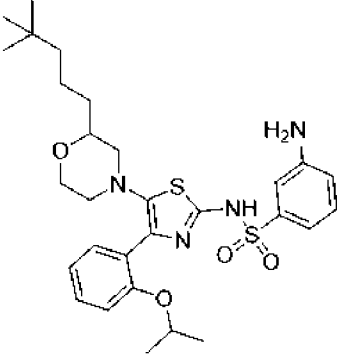
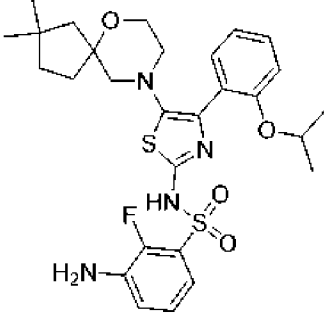
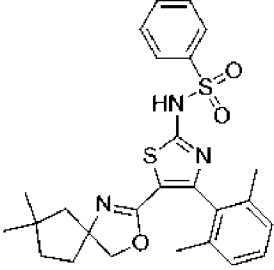
460		трет-бутил 2-[2-(бензолсульфонамидо)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-5-ил]-6-окса-2,9-дизаспиро[4.5]декан-9-карбоксилат
307		2-амино-N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-тиазол-4-сульфонамид
620		4-амино-N-(5-(3-(2-этилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
399		N-[5-[3-(4,4-диметилпентоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
46B2		1,3-диметил-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид

415		<p>N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-[этил(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-сульфонамид</p>
301		<p>6-амино-N-[4-(2-хлоро-6-метилфенил)-5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>
621		<p>N-(4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид</p>
319		<p>6-амино-N-[5-[3-(2,2-диметилпропокси)фенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид</p>

10		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
500		3-хлоро-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
374		N-[5-[2-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)морфолин-4-ил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

93		3-амино-N-[5-[3-фторо-5-(3,3,3-трифторопропокси)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
311		6-(диметиламино)-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
1		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
179		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид

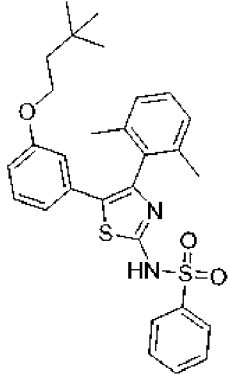
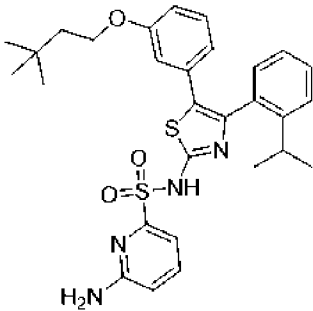
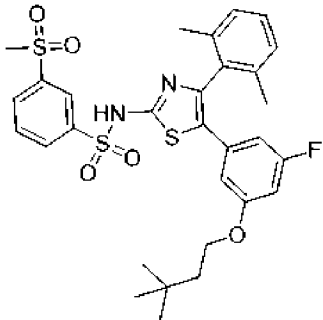
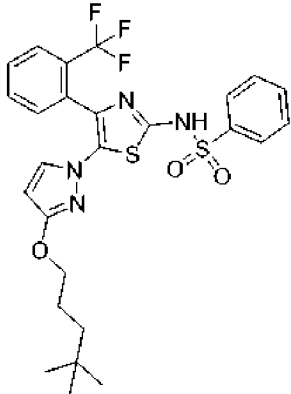
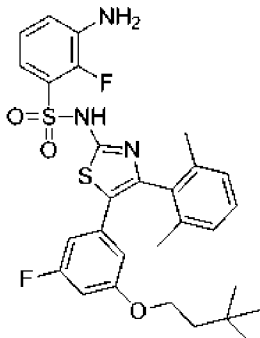
32		2-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол- 2-ил]пиридин-4-сульфонамид
431		3-амино-N-[4-(2,6- диметилфенил)-5-[4-фторо-3- (3,3,3-трифторо-2,2- диметилпропокс)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-2- фторобензолсульфонамид
474		N-[5-[3-(3,3-диметилбутил)-2- оксопирролидин-1-ил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]-1,3-диметилпиразол-4- сульфонамид
385		6-амино-N-[5-(3,3-диметил-6- окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)- 4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-5-фторопиридин-2- сульфонамид

54		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксипиперидин-1-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
103		3-амино-N-[5-[2-(4,4-диметилпентилморфолин-4-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
367		3-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторобензолсульфонамид
419		N-[5-(8,8-диметил-3-окса-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-2-ил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

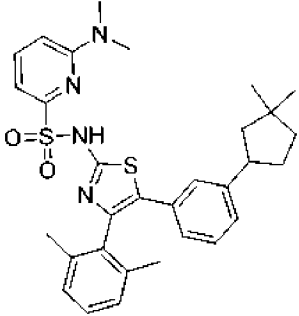
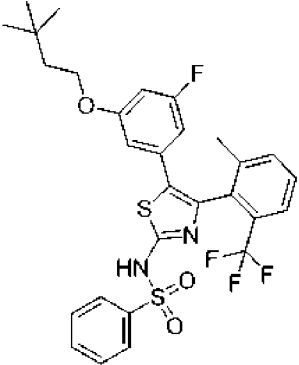
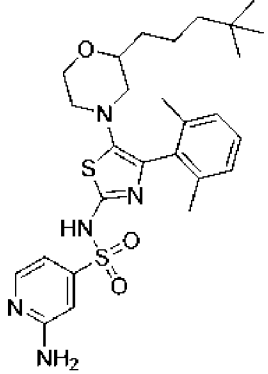
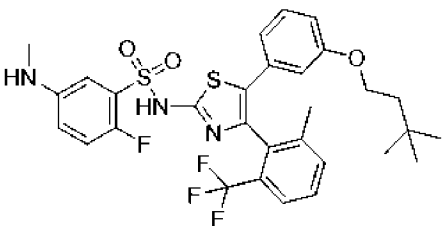
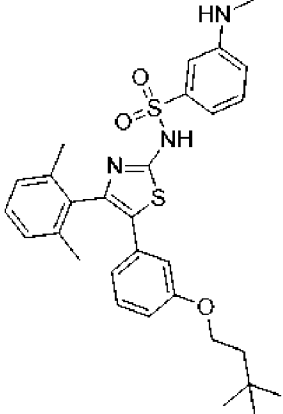
В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение формулы (I) выбрано из следующих соединений, представленных в **Таблице 2** ниже:

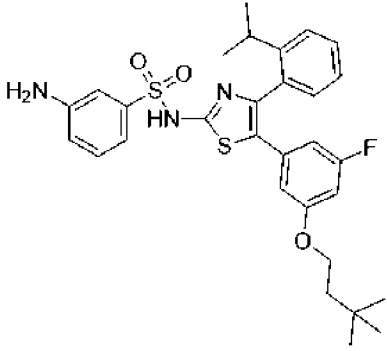
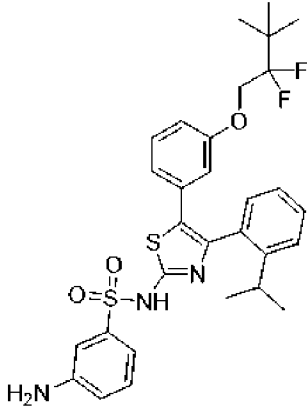
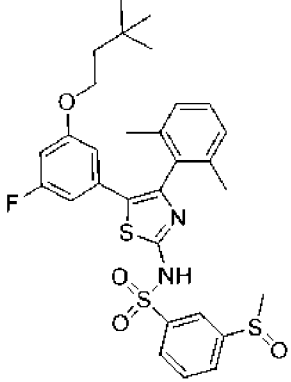
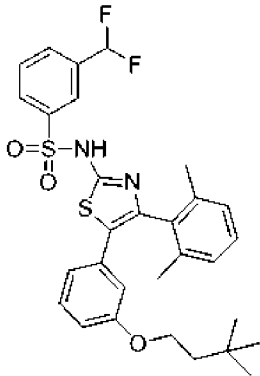
**Таблица 2**

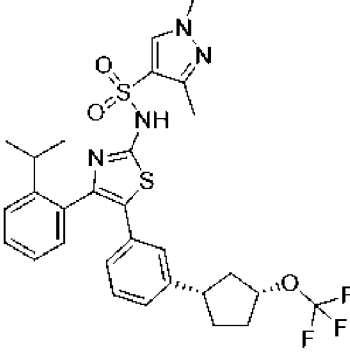
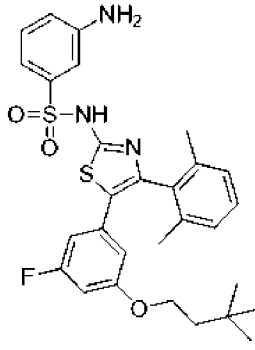
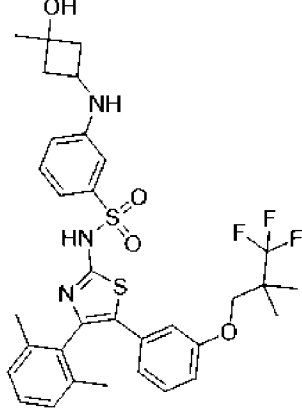
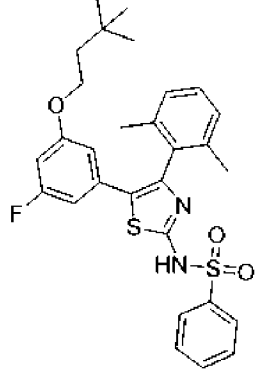
Соединение Число	Структурная формула соединения	Название соединения
---------------------	--------------------------------	---------------------

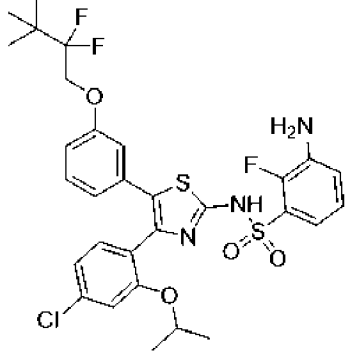
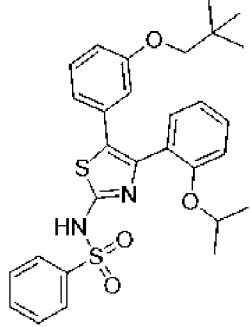
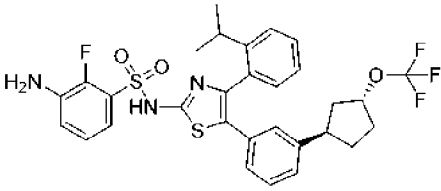
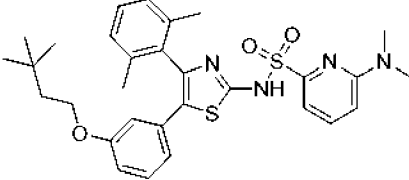
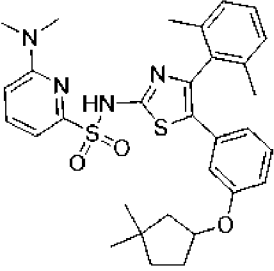
16		N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
30		6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]пиридин-2-сульфонамид
242		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5- фторофенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]- 3- метилсульфонилбензолсульфонамид
40		N-[5-[3-(4,4- диметилпентоксипиразол-1-ил]- 4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
25		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]- 4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол- 2-ил]-2-фторобензолсульфонамид

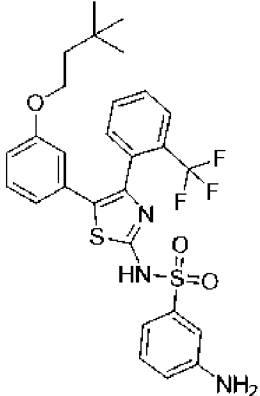
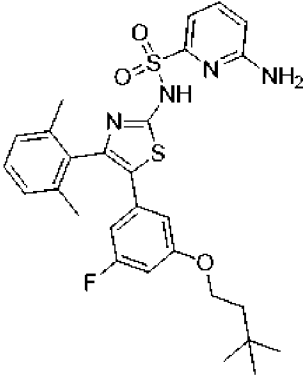
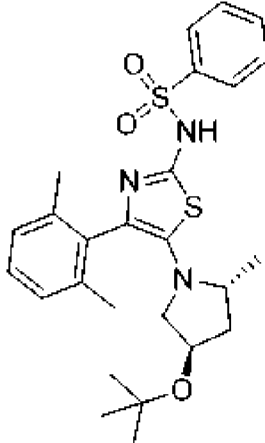
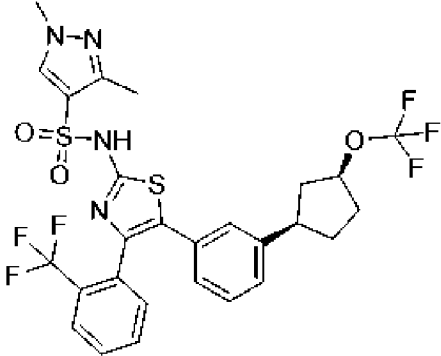


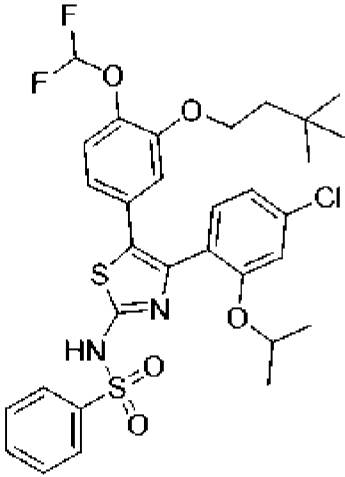
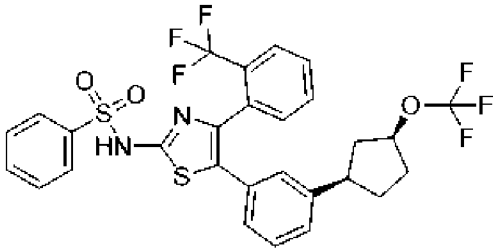
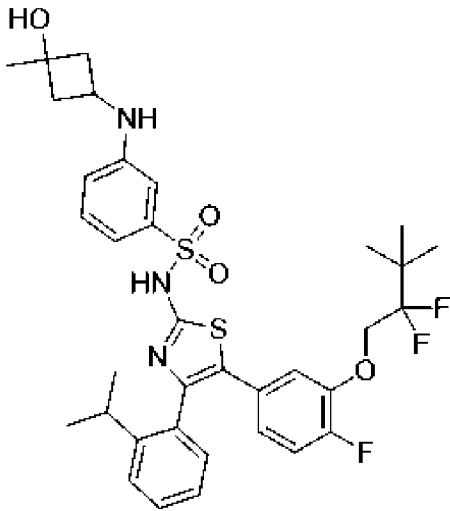
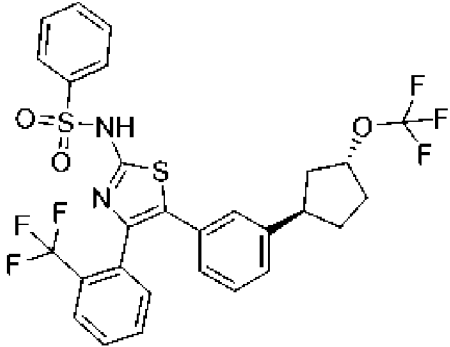
342		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
2		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторофенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
37		2-амино-N-[5-[2-(4,4-диметилпентил)морфолин-4-ил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид
389		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторо-5-(метиламино)бензолсульфонамид
27		N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-(метиламино)бензолсульфонамид

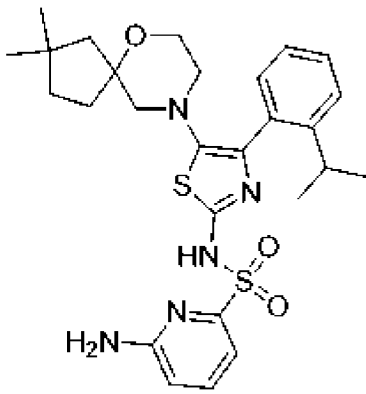
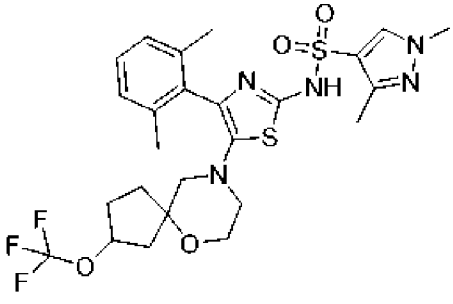
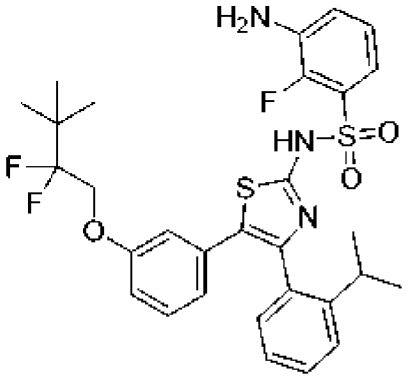
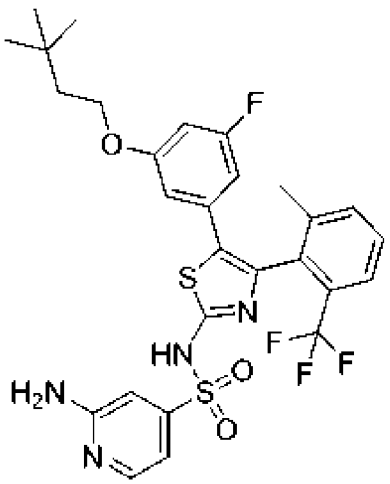
11		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
490		3-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3- диметилбутокс)фенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
259		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5- фторофенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]- 3- метилсульфинилбензолсульфона мид
22		3-(дифлуорометил)-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)фенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид

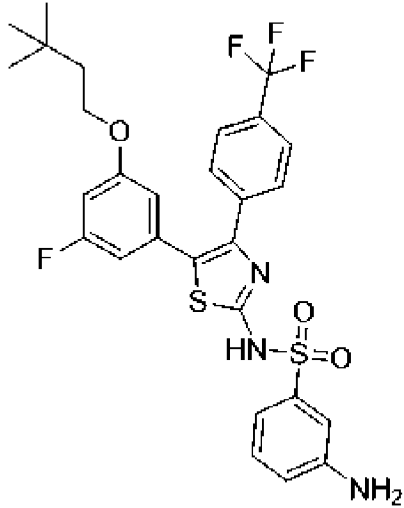
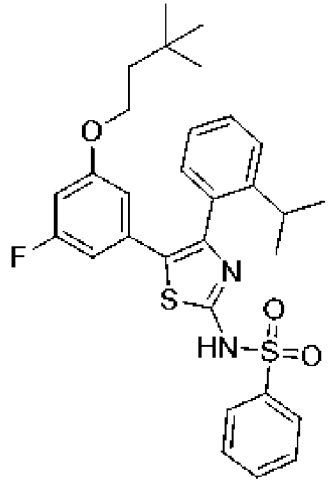
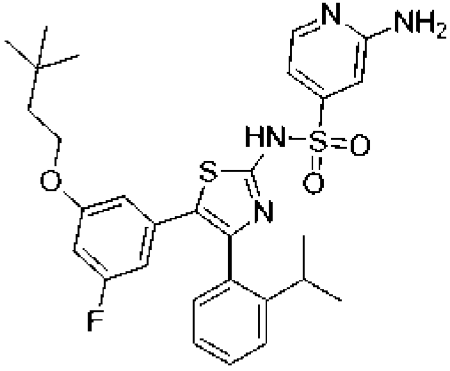
46B1		1,3-диметил-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4-сульфонамид
7		3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
13		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокс)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]-3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]бензолсульфонамид
17		N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторофенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид

382		6-амино-N-[5-[1-(3,3-диметилбутил)пиразол-3-ил]-4-(2-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
4		N-(4-(2-изопропоксифенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
48B2		3-амино-2-фторо-N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3-[(1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
334		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
358		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентил)оксифенил]-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

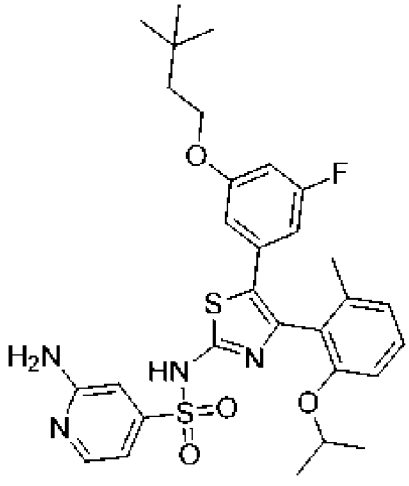
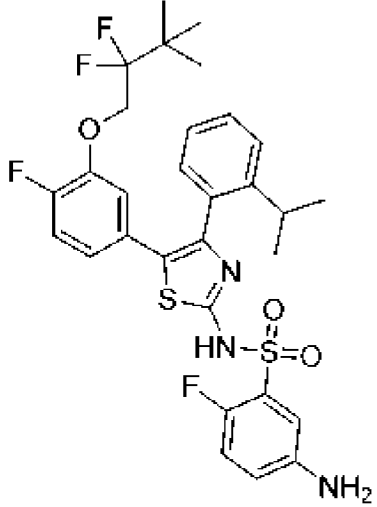
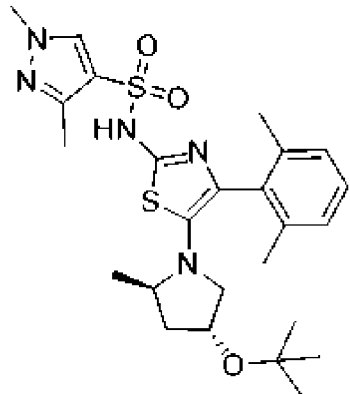
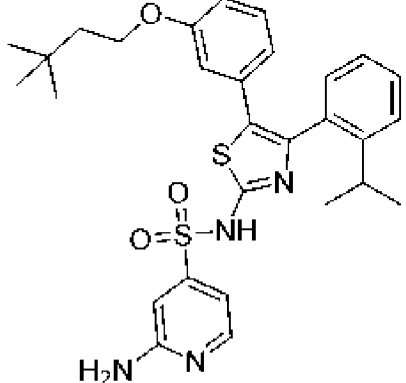
8		3-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксифенил)-4-(2- (трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
31		6-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]- 4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол- 2-ил]пиридин-2-сульфонамид
402		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5- [(2R,4R)-2-метил-4-[(2- метилпропан-2- ил)окси]пирролидин-1-ил]-1,3- тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
45A1		1,3-диметил-N-[5-[3-[(1R, 3S)-3- (трифторметокси)циклопентил]фе- нил]-4-[2-(трифторметил)фенил]- 1,3-тиазол-2-ил]пиразол-4- сульфонамид

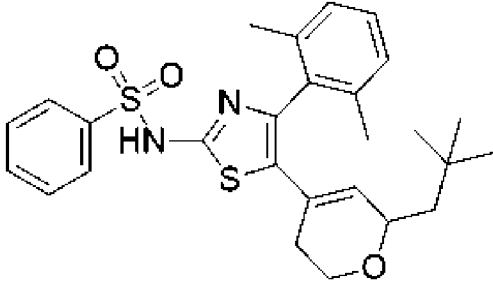
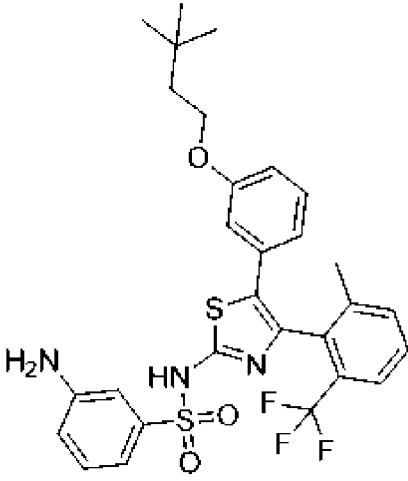
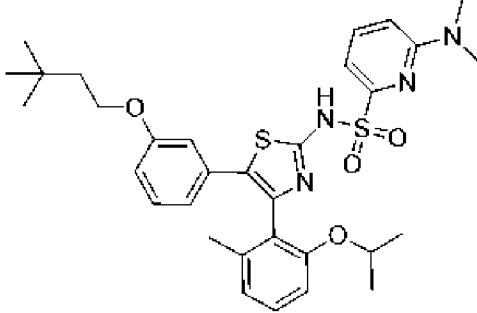
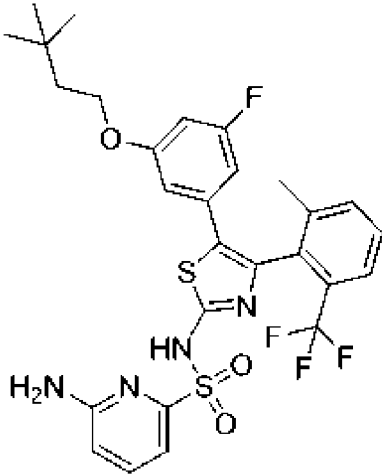
380		N-[4-(4-хлоро-2-пропан-2-илоксифенил)-5-[4-(дифторметокси)-3-(3,3-диметилбутоксифенил)]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
44B1		N-[5-[3-((1S, 3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
24		N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-3-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)]бензолсульфонамид
576		N-(5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

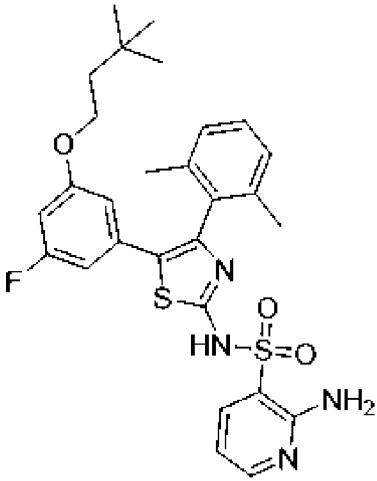
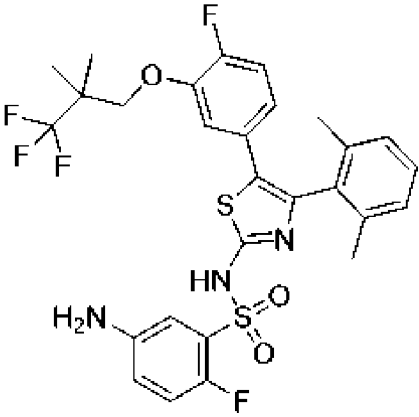
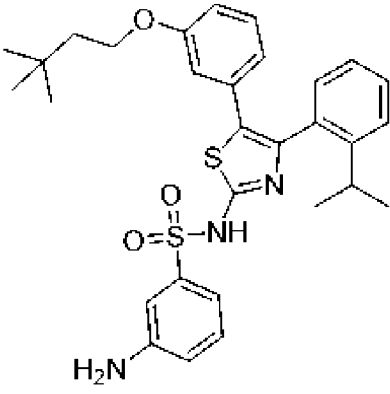
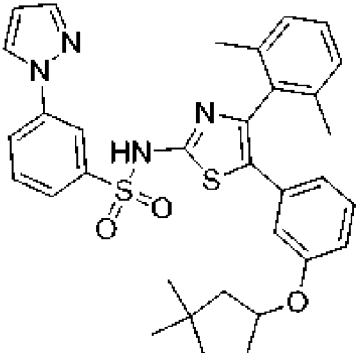
349		6-амино-N-[5-(3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
491		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил]-1,3-тиазол-2-ил]-1,3-диметилпиразол-4-сульфонамид
23		3-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-фторобензолсульфонамид
15		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид

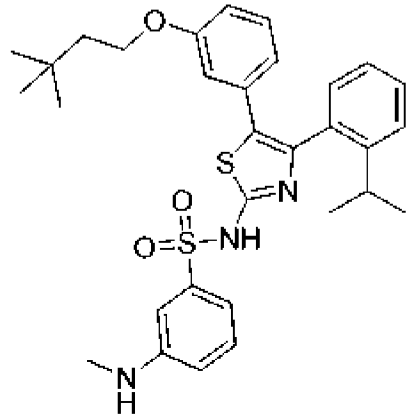
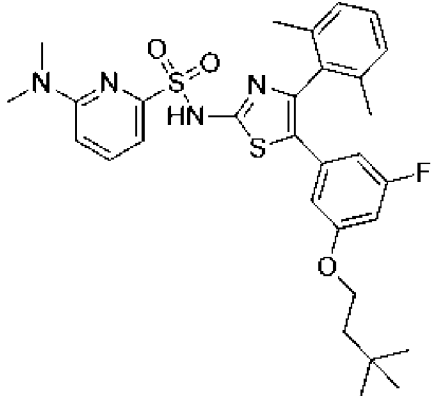
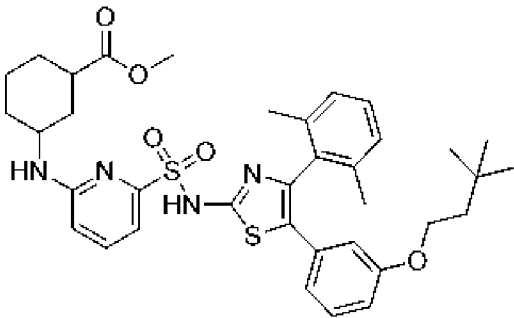
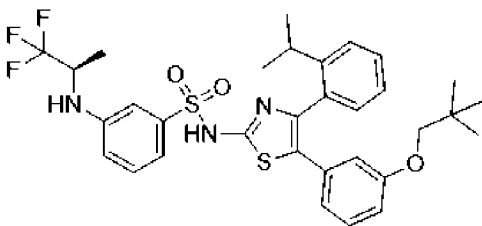
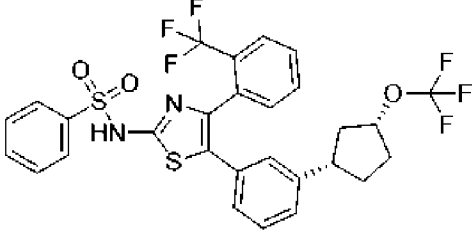
9		3-амино-N-(5-(3-(3,3- диметилбутоксид)-5-фторофенил)- 4-(4-( трифторметил)фенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
3		N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5- фторофенил)-4-(2- изопропилфенил)тиазол-2- ил)бензолсульфонамид
33		2-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксид)-5-фторофенил]- 4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3- тиазол-2-ил]пиридин-4- сульфонамид

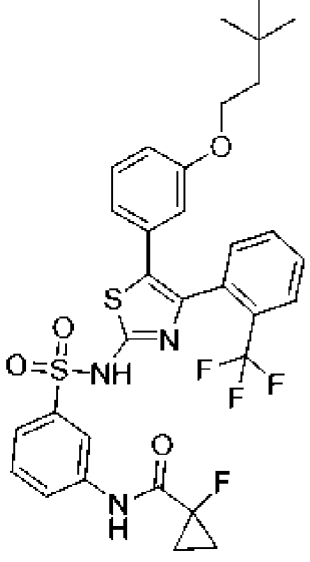
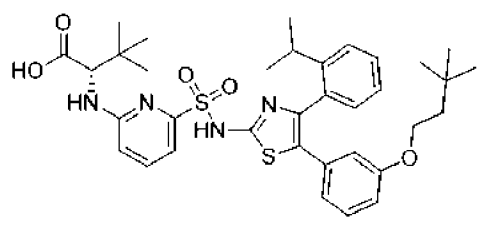
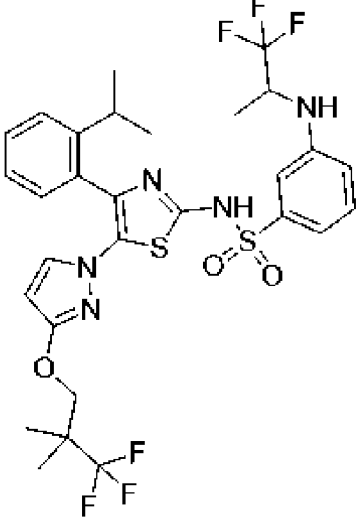


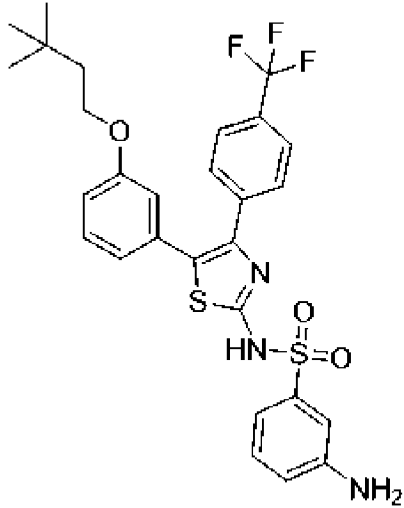
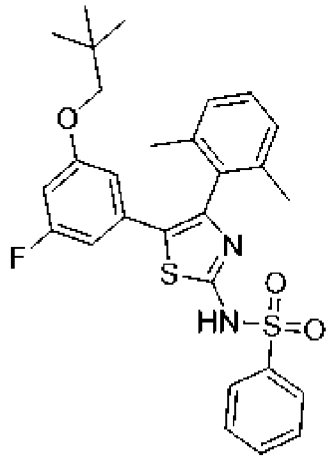
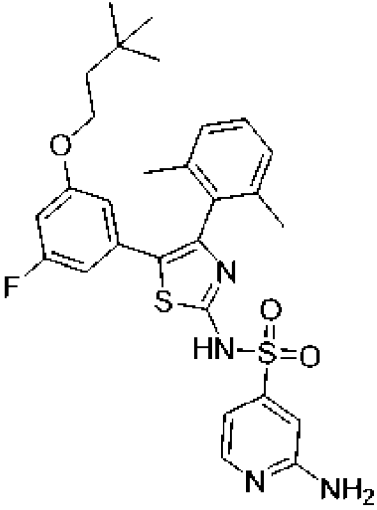
34		2-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-(2-метил-6-пропан-2- илоксифенил)-1,3-тиазол-2- ил]пиридин-4-сульфонамид
26		5-амино-N-[5-[3-(2,2-дифторо-3,3- диметилбутокс)-4-фторофенил]- 4-(2-пропан-2-илфенил)-1,3- тиазол-2-ил]-2- фторобензолсульфонамид
495		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5- [(2R,4R)-2-метил-4-[(2- метилпропан-2- ил)окси]пирролидин-1-ил]-1,3- тиазол-2-ил]-1,3-диметилпиразол- 4-сульфонамид
362		2-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)фенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]пиридин-4-сульфонамид

370		N-[4-(2,6-диметилфенил)-5-[6-(2,2-диметилпропил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
14		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
329		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-пропан-2-илоксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид
312		6-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-2-сульфонамид

35		2-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)-5-фторофенил]- 4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол- 2-ил]пиридин-3-сульфонамид
12		5-амино-N-[4-(2,6- диметилфенил)-5-[4-фторо-3- (3,3,3-трифторо-2,2- диметилпропокси)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]-2- фторобензолсульфонамид
18		3-амино-N-[5-[3-(3,3- диметилбутокс)фенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид
28		N-[5-[3-(3,3- диметилциклопентил)оксифенил] -4-(2,6-диметилфенил)-1,3- тиазол-2-ил]-3-пиразол-1- илбензолсульфонамид

21		N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]-3- (метиламино)бензолсульфонамид
240		6-(диметиламино)-N-[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил)-5-фторофенил]- 4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол- 2-ил]пиридин-2-сульфонамид
435		метил 3-[[6-[[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2,6- диметилфенил)-1,3-тиазол-2- ил]сульфамойл]пиридин-2- ил]амино]циклогексан-1- карбоксилат
429		N-[5-[3-(2,2- диметилпропоксифенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]-3-[[2-(2R)-1,1,1- трифторопропан-2- ил]амино]бензолсульфонамид
44A1		N-[5-[3-[(1R,3S)-3- (трифторметокси)циклопентил]фе- нил]-4-[2-(трифторметил)фенил]- 1,3-тиазол-2- ил]бензолсульфонамид

20		<p>N-[3-[[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-[2- (трифторметил)фенил]-1,3- тиазол-2-ил]сульфамойл]фенил]- 1-фтороциклопропан-1- карбоксамид</p>
36		<p>(2S)-2-[[6-[[5-[3-(3,3- диметилбутоксифенил]-4-(2- пропан-2-илфенил)-1,3-тиазол-2- ил]сульфамойл]пиридин-2- ил]амино]-3,3-диметилбутановая кислота</p>
471		<p>N-[4-(2-пропан-2-илфенил)-5-[3- (3,3,3-трифторо-2,2- диметилпропокси)пиразол-1-ил]- 1,3-тиазол-2-ил]-3-(1,1,1- трифторпропан-2- иламино)бензолсульфонамид</p>

10		3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-2-ил]бензолсульфонамид
1		N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид
32		2-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)-1,3-тиазол-2-ил]пиридин-4-сульфонамид

### Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют значение, обычно понятное специалисту в области настоящего описания. Следующие ссылки дают специалисту общее определение многих терминов, используемых в данном описании: 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); and Hale & Marham, The

Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Используемые здесь следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

В этом описании термины «включает», «включающий», «содержащий» и «имеющий» и т.п. могут иметь значение, приписываемое им в патентном законодательстве США, и могут означать «включает», «включающий» и т.п.; «состоящий в основном из» или «состоит в основном» также имеет значение, указанное в патентном праве США, и этот термин является открытым, допуская наличие большего, чем то, что цитируется, при условии, что основные или новые характеристики того, что цитируется не изменяется из-за наличия большего, чем указано, но исключает варианты осуществления предшествующего уровня техники.

Если специально не указано или не очевидно из контекста, как используется в настоящем документе, термин «или» понимается как включающий. Если специально не указано или не очевидно из контекста, как используется в настоящем документе, формы единственного числа понимаются охватывающие как единственное, так и множественное число.

Термин «ацил» принятый в данной области и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно алкилС(О)-.

Термин «ациламино» принятый в данной области и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин «ацилокси» принятый в данной области и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно алкилС(О)О-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, к которой присоединен кислород. Типичные 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-О-алкил.

Термин «алкенил», используемый 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 алкенильным остаткам, имеющим заместители, заменяющие атом водорода на один или несколько атомов углерода алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько двойных связей. Более того, такие заместители включают все предполагаемые для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда стабильность недопустима. Например, предполагается замещение алкенильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Обычно

алкильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до примерно 10, более предпочтительно от 1 до 6, если не определено иное. Примеры алкильных групп с прямой и разветвленной цепью включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу с прямой или разветвленной цепью также называют "низшей алкильной" группой.

Кроме того, термин «алкил» (или «низший алкил»), используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкиль», так и «замещенные алкиль», причем последний из них относится к алкильным остаткам, имеющим заместители, заменяющие водород на один или несколько атомов углерода углеводородной основной цепи. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат, или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамиоил, сульфоамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области должно быть понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это целесообразно. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорила (включая фосфонат и фосфинат), сульфонила (включая сульфат, сульфоамидо, сульфоамиоил и сульфонат) и силильных групп, а также как простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры), -CF<sub>3</sub>, -CN и т.п. Иллюстративные примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминокалкилами, карбонилзамещенными алкилами, -CF<sub>3</sub>, -CN и т.п.

Термин «C<sub>x-y</sub>», используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат атомы углерода от x до y в цепи. Например, термин «C<sub>x-y</sub>алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д. C<sub>0</sub>-алкил указывает на водород, где группа находится в концевом положении, связь, если она внутренняя. Термины «C<sub>2-y</sub>алкенил» и «C<sub>2-y</sub>алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно.

Термин «алкиламино», используемый здесь, относится к аминокгруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

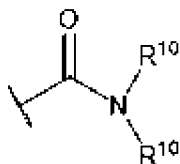
Термин «алкилтио», используемый здесь, относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-



Термин «галогеналкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один водород заменен галогеном, таким как фтор, хлор, бром или йод. Иллюстративные примеры галогеналкильных групп включают трифторметил, дифторметил, фторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил.

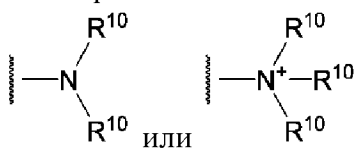
Термин «алкинил», используемый здесь, относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и включает как «незамещенные алкинилы», так и «замещенные алкинилы», последние из которых относятся к алкинильным остаткам, имеющим заместители, заменяющие атом водорода на один или несколько атомов углерода алкинильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или нескольких атомах углерода, которые включены или не включены в одну или несколько тройных связей. Более того, такие заместители включают все предполагаемые для алкильных групп, как обсуждалось выше, за исключением тех случаев, когда стабильность недопустима. Например, предполагается замещение алкинильных групп одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид», используемый здесь, относится к группе



где каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два  $R^{10}$  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 и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен



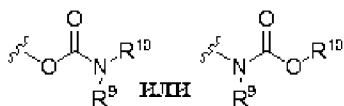
где каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два  $R^{10}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил», используемый здесь, включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой от 5- до 6-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в

которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по крайней мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин «карбамат» принятый в данной области и относится к группе



где  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или  $R^9$  и  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклический», используемые в настоящем документе, относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин «карбоцикл» включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода насыщены, так и циклоалкеновые кольца, содержащие по крайней мере одну двойную связь.

Термин «карбоцикл» включает 3-10-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, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих атома по соседству с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, цикlopентаном или циклогексенom. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включается в определение карбоциклического. Иллюстративные примеры «карбоциклов» включают цикlopентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Иллюстративные примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одном или нескольких положениях, способных нести атом водорода.

Группа «циклоалкил» представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до примерно 10 атомов углерода, более типично от 3 до 9 атомов углерода, если не указано

иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих атома, расположенных рядом с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец.

«Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или несколько двойных связей. Циклоалкенильное кольцо может иметь от 3 до 10 атомов углерода. Таким образом, циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Индивидуальные кольца таких мультициклических циклоалкенильных групп могут иметь различную связность, например конденсированную, мостиковую, спиро и т. д. в дополнение к замещению ковалентной связи. Иллюстративные примеры циклоалкенильных групп включают циклопропил, циклобутенил, циклопентил, циклогексенил, циклогептенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил и 1,5-циклооктадиенил.

Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнанил, бицикло[3.2.1]октанил, октагидропенталенил, спиро[4.5]деканил, циклопропил и адамантил.

Термин «карбоциклилалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» принятый в данной области и относится к группе  $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$ , где  $\text{R}^{10}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый здесь термин «карбоксил» относится к группе, представленной формулой  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

Используемый здесь термин «эфир» относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ , где  $\text{R}^{10}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый здесь термин «эфир» относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Эфиры могут быть как симметричными, так и несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галоген» и «галоген», используемые здесь, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил», используемые здесь, относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин «гетероалкил», используемый здесь, относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и, по меньшей мере, одного гетероатома, где никакие

два гетероатома не являются соседними.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические одинарные кольцевые структуры, предпочтительно от 3- до 10-членные кольца, более предпочтительно от 5- до 9-членные кольца, такие как 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают в себя 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, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по крайней мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Отдельные кольца таких мультициклических гетероарильных групп могут иметь различную связность, например, конденсированные и т. д. в дополнение к замещению ковалентной связи. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5H-[1 ]пириндинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтенил, изотианафтенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил и т. д. Как правило, гетероарильная группа обычно присоединена к основной структуре через атом углерода.

Используемый здесь термин «гетероатом» означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно от 3- до 10-членным кольцам, более предпочтительно от 3- до 7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают 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, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по крайней мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы

и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Индивидуальные кольца таких мультициклических гетероциклоалкильных групп могут иметь различную связность, например конденсированную, мостиковую, спиро и т. д. в дополнение к замещению ковалентной связи. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиндинил, азетидинил, оксиранил, метилendiоксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперизин-2-онил, пиперизин-3-онил, хроманил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-аза-спиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил и т.д. Как правило, гетероциклоалкильная группа обычно присоединена к основной структуре через атом углерода или атом азота.

Термин «гетероциклилалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин «гидрокарбил», используемый здесь, относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя а =О или =S, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно включать гетероатомы. Таким образом, такие группы, как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, считаются гидрокарбилами для целей данной заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель а =О на связывающем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) не считаются. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются ими, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной гидроксильной группой.

Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, что он включает группы, в которых десять или меньше неводородных атомов в заместителе, предпочтительно шесть или меньше. Например, «низший алкил» относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно шесть или меньше. В некоторых вариантах осуществления ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси заместители, определенные в настоящем документе, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший

алкинил или низший алкокси, появляются ли они сами по себе или в сочетании с другими заместителями, такие как в перечислениях гидроксилалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещено или незамещено. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

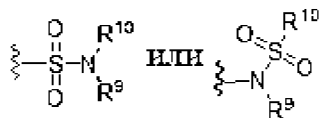
Термин «силлил» относится к кремниевой части с тремя присоединенными к ней гидрокарбильными группами.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или нескольких атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещено на» включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т. д. Предполагается, что используемый здесь термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Квалифицированным специалистам в данной области техники должно быть понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», ссылки на химические фрагменты в настоящем описании включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе  $-\text{OSO}_3\text{H}$

или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» принятый в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или  $R^9$  и  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» принятый в данной области техники и относится к группе -S(O)- $R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» принятый в данной области техники и относится к группе  $\text{SO}_3\text{H}$  или его фармацевтически приемлемой соли.

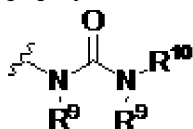
Термин «сульфон» принятый в данной области техники и относится к группе -S(O)<sub>2</sub>- $R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин «тиоалкил», используемый здесь, относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Используемый здесь термин «сложный тиоэфир» относится к группе -C(O)SR<sup>10</sup> или -SC(O)R<sup>10</sup>, где  $R^{10}$  представляет собой гидрокарбил.

Используемый здесь термин «тиоэфир» эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» принят в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или любое появление  $R^9$  вместе с  $R^{10}$ , и промежуточный атом(ы) образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «защитная группа» относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскируют, снижают или предотвращают реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть селективно удалена по желанию в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азотзащитные группы включают, но не ограничиваются, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («TES»), тритильные и замещенные тритильные группы,

аллилоксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил («FMOC»), нитровератрилоксикарбонил («NVOC») и т.п. Репрезентативные гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются, группы, в которых гидроксильная группа либо ацилирована (этерифицирована), либо алкилирована, такие как бензиловый и тритиловый эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропирианиловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

Изобретение также включает различные изомеры и их смеси. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры - это соединения, различающиеся только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные изображения которых не накладываются друг на друга, чаще всего потому, что они содержат асимметрично замещенный атом углерода, который действует как хиральный центр. «Энантиомер» означает одну из пары молекул, которые являются зеркальным отображением друг друга и не накладываются друг на друга. Диастереомеры - это стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные отображения, чаще всего потому, что они содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода. «R» и «S» представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или нескольких хиральных атомов углерода. Когда хиральный центр не определяется как R или S, присутствует либо чистый энантиомер, либо смесь обеих конфигураций.

«Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение эквимолярных количеств двух энантиомеров, при этом такие смеси не проявляют оптической активности; т. е. они не вращают плоскость поляризованного света. В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения могут быть рацемическими.

В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение изобретения может иметь более примерно 30% ee, примерно 40% ee, примерно 50% ee, примерно 60% ee, примерно 70% ee, примерно 80% ee, примерно 90% ee или даже примерно 95% или выше ee. В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения изобретения могут быть обогащены одним или несколькими диастереомерами. Например, соединение настоящего изобретения может иметь более примерно 30% de, примерно 40% de, примерно 50% de, примерно 60% de, примерно 70% de, примерно 80% de, примерно 90% de или даже примерно 95% или выше de.



В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения (например, Формулы (I)). Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере примерно 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере примерно 75, примерно 90, примерно 95 или даже примерно 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления изобретение



соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другого энантиомера, где «существенно свободное» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее примерно 10%, или менее примерно 5%, или менее примерно 4%, или менее примерно 3%, или менее примерно 2%, или менее примерно 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит примерно 98 граммов первого энантиомера и примерно 2 грамма второго энантиомера, можно сказать, что они содержат примерно 98 мольных процентов первого энантиомера и только примерно 2% второго энантиомера.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного диастереомера соединения (например, Формулы (I)). Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере примерно 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере примерно 75, примерно 90, примерно 95 или даже примерно 99 мольных процентов.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем специфического синтеза изомеров, либо путем выделения из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образование эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного), или разделение изомерной смеси либо исходного материала, либо конечного продукта с использованием различных хорошо известных хроматографических методов. Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 99% или примерно на 99,9% по массе относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 99% или примерно на 99,9% по массе. Процент оптической чистоты по массе представляет собой отношение массы присутствующего энантиомера к общей массе присутствующего энантиомера и массе его оптического изомера.

В графическом изображении соединений, представленном в этой заявке, утолщенная сужающаяся линия (  ) указывает на заместитель, который находится выше плоскости кольца, к которому принадлежит асимметрический углерод, а пунктирная линия (  ) указывает на заместитель, который находится ниже плоскости кольца, к которому

принадлежит асимметрический углерод.

Используемое здесь соединение настоящего изобретения может быть в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде существенным образом чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

В меченой изотопом форме описанного соединения один или несколько атомов соединения заменены атомом или атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от тех, которые обычно встречаются в большем количестве в природе. Примеры изотопов, которые легко доступны в продаже и которые могут быть включены в описанное соединение хорошо известными способами, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например,  $2\text{H}$ ,  $3\text{H}$ ,  $13\text{C}$ ,  $14\text{C}$ ,  $15\text{N}$ ,  $18\text{O}$ ,  $17\text{O}$ ,  $31\text{P}$ ,  $32\text{P}$ ,  $35\text{S}$ ,  $18\text{F}$  и  $36\text{Cl}$  соответственно. Меченое изотопом соединение, предлагаемое в настоящем документе, обычно может быть получено путем проведения процедур, описанных в настоящем документе, с заменой немеченого изотопом реагента реагентом, меченым изотопом.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Используемый здесь термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между содержанием изотопов и естественным содержанием определенного изотопа. Если атом водорода в соединении данного изобретения заменен дейтерием, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (52,5% включения дейтерия на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

Соединение, меченное изотопом, как представлено в настоящем документе, может быть использовано рядом полезных способов. Соединения, содержащие  $14\text{C}$ , пригодны для анализа распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритий ( $3\text{H}$ ) и углерод-14 ( $14\text{C}$ ) являются предпочтительными изотопами из-за простоты получения и отличной обнаруживаемости. Более тяжелые изотопы, например дейтерий ( $2\text{H}$ ), обладают терапевтическими преимуществами благодаря более высокой метаболической стабильности. На метаболизм влияет первичный кинетический изотопный эффект, при котором более тяжелый изотоп имеет более низкую энергию основного состояния и вызывает уменьшение разрыва связи, ограничивающего скорость. Замедление метаболизма может привести к увеличению периода полувыведения *in vivo*, снижению требований к дозировке или улучшению терапевтического индекса.

Для дальнейшего обсуждения см. S.L.Harbeson and R.D.Tung Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, Foster, A. B., "Deuterium

Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends in Pharmacological Sciences, 5: 524-527 (1984) AND Foster, A. B., "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design," Advances in Drug Research, 14: 1-40 (1985).

Метаболическая стабильность может зависеть от обработки соединения в различных органах тела. Например, соединения с плохими фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму. Доступные в настоящее время микросомальные анализы печени *in vitro* дают ценную информацию о ходе окислительного метаболизма этого типа, что, в свою очередь, помогает в рациональном дизайне дейтерированных соединений, как описано в настоящем документе. Улучшения можно измерить с помощью ряда анализов, известных в данной области техники, таких как увеличение периода полувыведения *in vivo* ( $t_{1/2}$ ), концентрация при максимальном терапевтическом эффекте ( $C_{max}$ ), площадь под кривой доза-эффект (AUC), и биодоступность; и с точки зрения снижения клиренса, дозы и стоимости материалов.

Другим эффектом дейтерированных соединений может быть уменьшение или устранение нежелательных токсичных метаболитов. Например, если токсичный метаболит образуется в результате окислительного разрыва связи углерод-водород (C-H), дейтерированный аналог будет иметь более медленное время реакции и замедлит образование нежелательного метаболита, даже если конкретное окисление не является стадией, определяющей скорость реакции. См., например, Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

Термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается, человека (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванские макаки, макаки-резусы); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. Предпочтительными субъектами являются люди.

Используемый в данном документе терапевтический препарат, который «предотвращает» расстройство или состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин «лечение» означает уменьшение, подавление, ослабление, снижение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе), уменьшение тяжести

заболевания или улучшение симптомов, связанных с болезнью. Лечение включает лечение симптома заболевания, расстройства или состояния. Не ограничиваясь какой-либо теорией, в некоторых вариантах осуществления лечение включает усиление недостаточной активности CFTR. Если его вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния субъекта), то лечение является профилактическим (т.е. оно защищает субъекта от развития нежелательного состояния), тогда как если его вводят после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Используемый здесь термин «пролекарство» означает фармакологическое производное исходной молекулы лекарственного средства, которое требует биотрансформации, либо спонтанной, либо ферментативной, в организме для высвобождения активного лекарственного средства. Например, пролекарства представляют собой вариации или производные соединений изобретения, которые имеют группы, расщепляемые при определенных метаболических условиях, которые при расщеплении становятся соединениями изобретения. Такие пролекарства тогда являются фармацевтически активными *in vivo*, когда они подвергаются сольволизу в физиологических условиях или подвергаются ферментативному расщеплению. Пролекарственные соединения здесь могут называться одинарными, двойными, тройными и т. д., в зависимости от количества стадий биотрансформации, необходимых для высвобождения активного лекарства в организме, и количества функциональных групп, присутствующих в форме типа предшественника. Формы пролекарств часто обладают преимуществами растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см. Bundgard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992). Пролекарства, широко известные в данной области техники, включают хорошо известные производные кислот, такие как, например, сложные эфиры, полученные реакцией исходной кислоты с подходящим спиртом, амиды, полученные реакцией соединения исходной кислоты с амином, основные группы, прореагировавшие с образованием производного ацилированного основания и т.д. Конечно, другие производные пролекарства могут быть объединены с другими признаками, описанными в настоящем документе, для повышения биодоступности.

Таким образом, квалифицированным специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые из описанных в настоящее время соединений, имеющие свободные амино-, амидо-, гидроксильные или карбоксильные группы, могут быть преобразованы в пролекарства. Пролекарства включают соединения, имеющие аминокислотный остаток или полипептидную цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно соединенных посредством пептидных связей со свободными амино-, гидроксильными или карбоксильными группами соединений, описанных в настоящем документе. Аминокислотные остатки включают 20 встречающихся

в природе аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллингомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин сульфон. Пролекарства также включают соединения, имеющие карбонатную, карбаматную, амидную или алкилэфирную часть, ковалентно связанную с любым из указанных выше заместителей, описанных в настоящем документе.

Используемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, достаточному для улучшения по меньшей мере одного признака или симптома муковисцидоза.

«Ответ» на метод лечения может включать уменьшение или ослабление негативных симптомов, замедление прогрессирования заболевания или его симптомов, усиление благоприятных симптомов или клинических исходов, уменьшение побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение болезни, среди прочего.

[1] Используемый здесь термин «CFTR» означает трансмембранный регулятор проводимости при муковисцидозе. Дефекты функции ионного канала CFTR возникают в результате мутаций потери функции CFTR. Такие мутации приводят к дисфункции экзокринных желез, аномальному мукоцилиарному клиренсу и вызывают муковисцидоз. Наиболее распространенная мутация CFTR у пациентов с кистозным фиброзом (CF) приводит к специфической делеции трех нуклеотидов кодона фенилаланина в положении 508. Эта мутация, которая обнаруживается примерно у 70% пациентов с муковисцидозом во всем мире, обозначается как «ΔF508». Мутация ΔF508 снижает стабильность домена CFTR NBD1 и ограничивает междоменную сборку CFTR. Поскольку MB является аутосомно-рецессивным заболеванием, пациенты с MB, несущие мутацию ΔF508 CFTR, также должны нести вторую дефектную копию CFTR. Приблизительно 2000 различных мутаций CFTR, вызывающих муковисцидоз, были идентифицированы у пациентов с муковисцидозом. Пациенты с муковисцидозом, несущие мутацию ΔF508 CFTR, могут быть гомозиготными по этой мутации (ΔF508/ΔF508). Пациенты с CF также могут быть гетерозиготными по ΔF508, если второй аллель CFTR, который несут такие пациенты, вместо этого содержит другую мутацию потери функции CFTR. Такие мутации CFTR включают, но не ограничиваются, G542X, G551D, N1303K, W1282X, R553X, R117H, R1162X, R347P, G85E, R560T, A455E, ΔI507, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

Используемый здесь термин «модулятор CFTR» относится к соединению, которое повышает активность CFTR. В некоторых аспектах модулятор CFTR представляет собой корректор CFTR, или потенцирующий CFTR, или соединение двойного действия, обладающее активностью корректора и потенцирующего действия. Эти агенты двойного действия полезны, когда мутации приводят к отсутствию или снижению количества синтезируемого белка CFTR.

Используемый здесь термин «корректор CFTR» относится к соединению, которое увеличивает количество функционального белка CFTR на клеточной поверхности, тем самым усиливая перенос ионов через CFTR. Корректоры CFTR частично «спасают» неправильную укладку белка CFTR, особенно такую неправильную укладку, которая возникает в результате мутаций внутри CFTR, тем самым обеспечивая созревание и функциональную экспрессию CFTR на клеточной поверхности. Корректоры CFTR могут изменять среду фолдинга клетки таким образом, чтобы способствовать фолдингу CFTR, и включают соединения, которые взаимодействуют непосредственно с белком CFTR, модифицируя его фолдинг, конформационное созревание или стабильность. Примеры корректоров включают, но не ограничиваются, VX-809, VX-661, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-121, VX-983, соединения, описанные в US 20190248809A1, GLPG2222, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, FDL169, FDL304, FDL2052160, FD2035659 и PTI-801.

Используемый здесь термин «потенциатор CFTR» относится к соединению, которое повышает активность ионного канала белка CFTR, расположенного на поверхности клетки, что приводит к усилению транспортировки ионов. Потенциаторы CFTR восстанавливают функции дефектных каналов, возникающие в результате мутаций CFTR, или иным образом повышают активность CFTR на клеточной поверхности. Примеры потенциаторов включают, но не ограничиваются, ивакафтор (VX770), дейтерированный ивакафтор (CPT 656, VX-561), PTI-808, QBW251, GLPG1837, GLPG2451, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176 и генистеин.

Используемый здесь термин «заболевание или состояние CFTR» относится к заболеванию или состоянию, связанному с недостаточной активностью CFTR, например, кистозному фиброзу, врожденному двустороннему отсутствию семявыводящих протоков (CBAVD), острому, рецидивирующему или хроническому панкреатиту, диссеминированной бронхоэктазе, астме, аллергическому аспергиллезу легких, заболеваниям легких, связанным с курением, таким как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), риносинуситу, врожденной пневмонии, кишечной мальабсорбции, глютеновой болезни, полипозу носа, нетуберкулезной микобактериальной инфекции, панкреатической стеаторее, атрезии кишечника, болезни сухого глаза, дефициту протеина С, А.бета.-липопротеинемии, лизосомной болезни накопления, хиломикронемии 1 типа, легкой болезни легких, дефициту процессинга липидов, наследственному ангионевротическому отеку 1 типа, коагуляции-фибринолізу, наследственному гемохроматозу, метаболическому синдрому, связанному с CFTR, хроническому бронхиту, запору, недостаточности поджелудочной железы, наследственной эмфиземе и синдрому Шегрена.

### **Методы применения**

В настоящем документе описаны способы лечения недостаточной активности CFTR в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления контакт с клеткой происходит у нуждающегося в этом субъекта, тем самым лечат заболевание или

нарушение, опосредованное недостаточной активностью CFTR.

Также в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или расстройства, опосредованного недостаточной активностью CFTR, включающие введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, предпочтительно человека. В некоторых вариантах осуществления заболевание связано с регуляцией объемов жидкости через эпителиальные мембраны, в частности, с обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким как CF или COPD.

Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, кистозный фиброз, астму, COPD, вызванную курением, хронический бронхит, риносинусит, запор, панкреатит, недостаточность поджелудочной железы, мужское бесплодие, вызванное врожденным двусторонним отсутствием семявыводящих протоков (CBAVD), легкую болезнь легких, идиопатический панкреатит, аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA), врожденную пневмонию, кишечную мальабсорбцию, глютенную болезнь, полипоз носа, нетуберкулезную микобактериальную инфекцию, стеаторею поджелудочной железы, атрезию кишечника, заболевание печени, наследственную эмфизему, наследственный гемохроматоз, дефицит коагуляции-фибринолиза, дефицит протеина C, наследственный ангионевротический отек 1-го типа, дефицит процессинга липидов, семейную гиперхолестеринемию, хиломикронемия 1-го типа, абетаполипротеинемию, лизосомные болезни накопления, I-клеточную болезнь/псевдо-Гурлер, мукополисахаридозы, Сандхоффа/Тей-Сакса, Криглера-Найяра II типа, полиэндокринопатию/гиперинсулемию, сахарный диабет, карликовость Ларона, дефицит милопероксидазы, первичный гипопаратиреоз, меланому, гликаноз CDG 1 типа, врожденный гипертиреоз, несовершенный остеогенез, наследственную гипофибриногемия, дефицит АСТ, несахарный диабет (DI), нейрофизарный DI, непрогенный DI, синдром Шарко-Мари-Тута, болезнь Перлизеуса-Мерцбахера, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующую надъядерную плазию, болезнь Пика, некоторые полиглутаминовые неврологические расстройства, Хантингтона, спиноцеребуллярную атаксию I типа, спинальную и бульбарную мышечную атрофию, дентаторубальную паллидолуизию, миотоническую дистрофию, губчатые энцефалопатии, наследственную болезнь Крейтцфельдта-Якоба, болезнь Фабри, синдром Штрауслера-Шейнкера, COPD, болезнь сухого глаза, болезнь Шегрена, остеопороз, остеопению, заживление костей и рост костей, восстановление костей, регенерацию костей, снижение резорбции костей, увеличение отложения костей, синдром Горхема, хлоридные каналопатии, врожденную миотонию, синдром Барттера III типа, болезнь Дента, гиперэксплексию, эпилепсию, гиперэксплексию, лизосомную болезнь накопления, синдром Ангельмана, первичную цилиарную дискинезию (PCD), PCD с situs inversus, PCD без situs inversus и цилиарную аплазию.

Такие заболевания и состояния включают, но не ограничиваются ими, кистозный

фиброз, врожденное двустороннее отсутствие семявыводящих протоков (CBAVD), острый, рецидивирующий или хронический панкреатит, диссеминированный бронхоэктаз, астму, аллергический аспергиллез легких, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), хронический риносинусит, врожденную пневмонию, мальабсорбцию кишечника, целиакию, полипоз носа, нетуберкулезную микобактериальную инфекцию, панкреатическую стеаторею, атрезию кишечника, болезнь сухого глаза, дефицит протеина С, абеталипопротеинемию, лизосомную болезнь накопления, хиломикронемия 1 типа, легкое заболевание легких, дефицит процессинга липидов, наследственный ангионевротический отек 1 типа, коагуляцию-фибринолиз, наследственный гемохроматоз, метаболический синдром, связанный с CFTR, хронический бронхит, запор, недостаточность поджелудочной железы, наследственную эмфизему и синдром Шегрена. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой кистозный фиброз.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения кистозного фиброза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также представлены способы уменьшения тяжести муковисцидоза, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект подвержен риску развития кистозного фиброза, и введение осуществляют до появления у субъекта симптомов кистозного фиброза.

В настоящем документе представлены соединения, как описано в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного недостаточной активностью CFTR. В настоящем документе также представлены соединения, как описано в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного недостаточной активностью CFTR.

Соединения и способы, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения субъектов с недостаточной активностью CFTR и наличием мутаций CFTR, таких как  $\Delta F508$ . Мутация  $\Delta F508$  препятствует нормальной укладке, стабильности, транспортировке и функционированию CFTR за счет снижения стабильности домена NBD1 CFTR, способности сборки домен-домен CFTR или того и другого. Из-за своего влияния на интерфейс ICL4, корректор CFTR с механизмом, направленным на ICL4, может быть эффективен у субъектов, имеющих следующие мутации:  $\Delta F508$ -CFTR (> 70% всех пациентов с муковисцидозом имеют по крайней мере одну копию) и мутации, вызывающие нестабильность интерфейса ICL4, например: G85E, H139R, H1054D, L1065P, L1077P, R1066C и другие мутации CFTR, при которых нарушается стабильность интерфейса ICL4.

В настоящем документе предусмотрены наборы для измерения активности CFTR или его фрагмента в биологическом образце *in vitro* или *in vivo*. Набор может содержать: (i) соединение, описанное в настоящем документе, или фармацевтическую композицию,



содержащую описанное соединение, и (ii) инструкции по: а) контактированию соединения или композиции с биологическим образцом; и б) измерению активности указанного CFTR или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюна, моча, фекалии, сперма, слезы, другие биологические жидкости или их экстракты. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

### **Комбинированные лечения**

Используемый здесь термин «комбинированная терапия» означает введение субъекту (например, человеку) двух или более модуляторов CFTR или модулятора CFTR и агента, такого как антибиотики, ингибиторы ENaC, GSNO (S-нитрозотиол s-нитроглюта тион) ингибиторы редуктазы и коррекционную терапию CRISPR Cas или систему (как описано в US 2007/0022507 и т.п.).

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного недостаточной активностью CFTR, включает введение соединения, как описано в настоящем документе, вместе с одним или несколькими другими терапевтическим агентом(ами). В некоторых вариантах осуществления вводят одно другое терапевтическое средство. В других вариантах осуществления вводят по меньшей мере два других терапевтических агента.

Дополнительные терапевтические агенты включают, например, ингибиторы ENaC, муколитические агенты, бронходилататоры, антибиотики, противомикробные агенты, противовоспалительные агенты, агенты, модулирующие ионные каналы, терапевтические агенты, используемые в генной терапии, агенты, которые уменьшают поверхностную жидкость дыхательных путей и/или уменьшают pH поверхности дыхательных путей, корректоры CFTR и потенциаторы CFTR или другие агенты, которые модулируют активность CFTR.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство выбрано из одного или нескольких модуляторов CFTR, одного или нескольких корректоров CFTR и одного или нескольких потенциаторов CFTR.

Неограничивающие примеры модуляторов, корректоров и потенциаторов CFTR включают VX-770 (ивакафтор), VX-809 (лумакафтор, 3-(6-(1-(2,2-5 дифторбензо[d][1,3]диоксо1-5-ил)циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)бензойную кислоту, VX-661 (тезакафтор, 1-(2,2-дифтор-1, 3-бензодиоксо1-5-ил)-N-[ 1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-6-фтор-2-(2-гидрокси-1, 1-диметилэтил)- 1H-индол-5-ил]-циклопропанкарбоксамид), VX-983, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-371, VX-121, оркамби, соединения, описанные в US20190248809A1, аталурен (PTC 124) (3-[5-(2-фторфенил)-1, 2,4-оксадиазо1-3-ил]бензойная кислота), РТИ-130 (протеостаз), РТИ-801, РТИ-808, РТИ- 428, N91115.74 (кавосонстат), соединения QBW251 (Novartis), описанные в WO2011113894, соединения N30 Pharmaceuticals (например, WO 2014/186704), дейтерированный ивакафтор (например, СТР-656 или VX-561), GLPG2222, GLPG3221,

GLPG2451, GLPG3067, GLPG2851, GLPG2737, GLPG1837 (N-(3-карбамоил-5,5,7,7-тетраметил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид), GLPG2665 (Galapagos), ABBV-191 (Abbvie), ABBV-974, FDL 169 (лаборатория Flatley Discovery), FDL 176, FDL438, FDL304, FD2052160, FD1881042, FD2027304, FD2035659, FD2033129, FD1860293, CFFT-Pot01, CFFT-Pot-02, P-1037, глицерин, фенилбутират и т.п. Неограничивающими примерами противовоспалительных средств являются N6022 (3-(5-(4-(1H-имидазол-1-ил)10 фенил)-1-(4-карбамоил-2-метилфенил)-1H-пиррол-2-ил)пропановая кислота), ибупрофен, ленабазум (анабазум), ацебилустат (CTX-4430), LAU-7b, POL6014, докозагексаеновая кислота, альфа-1 антитрипсин, силденафил. Дополнительные терапевтические агенты также включают, но не ограничиваются ими, муколитическое средство, модификатор реологии слизи (например, гипертонический раствор, маннит и терапия на основе олигосахаридов), бронходилататор, противоинфекционное (такое как тазобактам, пиперациллин, рифампин, меропенем, цефтазидим, азтреонам, тобрамицин, фосфомицин, азитромицин, ванкомицин, галлий и колистин), противоинфекционное средство, противовоспалительное средство, модулятор CFTR, отличный от соединения настоящего изобретения, и питательное средство. Дополнительные терапевтические агенты могут включать лечение коморбидных состояний кистозного фиброза, таких как экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которую можно лечить с помощью Панкрелипазы или Липротамазы.

Примеры потенциаторов CFTR включают, но не ограничиваются, Ивакафтор (VX-770), CTP-656, NVS-QBW251, PTI-808, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837 и N-(3-карбамоил-5,5,7,7-тетраметил-5,7-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. Примеры потенциаторов также раскрыты в публикациях: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823, и заявке на патент США сер. №№ 14/271 080, 14/451 619 и 15/164 317.

Неограничивающие примеры корректоров включают Люмакафтор (VX-809), 1-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-N-{1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]-6-фтор-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-индол-5-ил} циклопропанкарбоксамид (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, VX-152, VX-440, VX-121, VX-445, VX-659, PTI-801, FDL169, FDL304, FD2052160 и FD2035659. Примеры корректоров также раскрыты в US20160095858A1, US20190248809A1 и заявке США сер. №№ 14/925,649 и 14/926,727.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой усилитель CFTR. Усилители CFTR усиливают действие известных модуляторов CFTR, таких как потенциаторы и корректоры. Примеры усилителя CFTR включают PTI130 и PTI-428. Примеры усилителей также раскрыты в публикациях: WO2015138909 и WO2015138934.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который снижает активность блокатора эпителиальных натриевых каналов (ENaC) либо непосредственно путем блокирования канала, либо опосредованно путем модуляции протеаз, которые приводят к повышению активности ENaC (например, сериновых протеаз, протеаз, активирующих каналы). Примеры таких агентов включают камостат (ингибитор трипсиноподобной протеазы), QAU145, 552-02, ETD001, GS-9411, INO-4995, аэролитик, амилорид, AZD5634 и VX-371. Дополнительные агенты, снижающие активность блокатора эпителиальных натриевых каналов (ENaC), можно найти, например, в публикациях РСТ № WO 2009074575 и WO 2013043720; и патенте США № 8 999 976.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитором ENaC является VX-371. В другом варианте осуществления изобретения ингибитором ENaC является SPX-101 (S18).

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который модулирует активность не-CFTR Cl-канала TMEM16A. Неограничивающие примеры таких агентов включают активаторы TMEM16A, денуфозол, мелиттин, коричный альдегид, 3,4,5-триметокси-N-(2-метоксиэтил)-N-(4-фенил-2-тиазолил)бензамид, INO-4995, Ингибиторы CLCA1, ETX001, ETD002 и фосфатидилинозитол diC8-PIP2 и TMEM16A, 10bm, Арктигенин, дегидроандрографолид, Api9, Никлозамид и бензбромарон.

В некоторых вариантах осуществления изобретения комбинация соединения Формулы (I) со вторым терапевтическим агентом может иметь синергический эффект при лечении рака и других заболеваний или нарушений, опосредованных аденозином. В других вариантах осуществления изобретения комбинация может иметь аддитивный эффект.

#### **Фармацевтические композиции**

Композиции и способы настоящего изобретения могут быть использованы для лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения 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 изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. 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 обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным, или существенным образом апирогенным. Вспомогательные вещества могут

быть выбраны, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в стандартной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), гранулы, лиофилизаты для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т.п. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, стабилизируя, увеличивая растворимость или увеличивая абсорбцию соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение изобретения. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просто изготовить и ввести.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая здесь, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для субъекта. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск 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 агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из нескольких способов введения, включая, например, перорально (например, примочки в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблетки, капсулы (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально в виде, например, стерильного раствора или суспензии); назально; внутрибрюшинно; подкожно; чрескожно (например, в виде пластыря, накладываемого на кожу); и наружно (например, в виде крема, мази или спрея, наносимого на кожу, или в виде глазных капель). Соединение также может быть приготовлено для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение можно просто растворить или суспендировать в стерильной воде. Подробности соответствующих путей введения и композиций, подходящих для них, можно найти, например, в патенте США No. 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитируемых в них патентах.

Композиции могут быть представлены в стандартной дозированной форме и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. Как правило, из ста процентов это количество составляет от примерно 1 до примерно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 до примерно 30 процентов.

Способы получения этих составов или композиций включают стадию связывания активного соединения, такого как соединение изобретения, с носителем и, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, составы готовят путем однородного и тесного связывания соединения настоящего изобретения с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Препараты изобретения, пригодные для перорального введения, могут быть в форме

капсул (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т.п., каждое из которых содержит заданное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсулы (в том числе капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любое из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразователи, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций,

такие как драже, капсулы (включая капсулы с посыпкой и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут иметь надрезы или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, известными в области создания фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, и могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеописанных эксципиентов.

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

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиторий, которые могут быть приготовлены путем смешивания одного или нескольких активных соединений с одним или несколькими подходящими нераздражающими наполнителями или носителями,

включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиторий или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвободить активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в рот могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, провод или другое внутрисветное устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно полезной для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Препараты, подходящие для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области, являются подходящими.

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

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо действующего вещества, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо действующего вещества, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать либо с помощью регулирующей скорости мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения. Иллюстративные примеры офтальмологических составов описаны в публикациях США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Если желательно, жидкие офтальмологические препараты



обладают свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем введения является локальное введение (*например*, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

Фразы «парентеральное введение» и «вводимый парентерально», используемые здесь, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании 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 растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия препарата желательно замедлить всасывание препарата при подкожном или внутримышечном введении. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от

скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Формы инъекций замедленного всасывания изготавливают путем формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы пролонгированного действия также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах данного изобретения активные соединения можно давать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также могут быть обеспечены перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Разнообразие биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на организм пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения конкретного соединения, используемого соединения(й), продолжительности лечения, других лекарств, соединений и/или материалов, используемых в сочетании с конкретным используемым соединением(ями), возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, которого лечат, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Врач или ветеринар, обладающие обычными знаниями в данной области, могут легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринарный врач может начинать

введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают концентрацию соединения, достаточную для получения желаемого терапевтического эффекта. Обычно понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваясь, тяжесть состояния субъекта, заболевание, которое лечат, стабильность соединения и, при желании, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением изобретения. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Способы определения эффективности и дозировки известны квалифицированным специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включено в данный документ в качестве ссылки).

В общем, подходящей суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

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

В некоторых вариантах дозирование осуществляется по схеме 3+3. Традиционный план 3+3 не требует моделирования кривой доза-токсичность, кроме классического предположения для цитотоксических препаратов, что токсичность увеличивается с дозой. Этот план, основанный на правилах, проводится с когортами из трех пациентов; первую когорту лечат начальной дозой, которая считается безопасной на основании экстраполяции токсикологических данных о животных, а последующие когорты лечат возрастающими дозами, которые были установлены заранее. В некоторых вариантах осуществления изобретения три дозы соединения формулы (I) составляют от примерно 100 мг до примерно 1000 мг перорально, например, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, например, от примерно 400 мг до примерно 700 мг, например, примерно от примерно 100 мг до примерно 400 мг, например, от примерно 500 мг до примерно 1000 мг, а также от примерно 500 мг до примерно 600 мг. Дозировка может быть три раза в день при приеме без еды или два раза в день при приеме с пищей. В некоторых вариантах осуществления изобретения три дозы соединения формулы (I) находятся в диапазоне от примерно 400 мг до примерно 800 мг, например, от примерно 400 мг до примерно 700 мг, например, от примерно 500 мг до примерно 800 мг, и дополнительно, например, от примерно 500 мг до примерно 600 мг два

раза в день. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения дозу, превышающую примерно 600 мг, вводят два раза в день.

Если ни у одного из трех пациентов в когорте не возникло дозолимитирующей токсичности, еще трем пациентам будет назначено лечение на следующем более высоком уровне дозы. Однако, если у одного из первых трех пациентов возникает дозозависимая токсичность, еще трое пациентов будут лечиться теми же дозами. Повышение дозы продолжается до тех пор, пока по крайней мере у двух пациентов из группы от трех до шести пациентов не возникнет дозолимитирующая токсичность (т. е.  $\geq$  примерно 33% пациентов с дозолимитирующей токсичностью при таком уровне дозы). Рекомендуемая доза для испытаний фазы II обычно определяется как уровень дозы чуть ниже уровня токсической дозы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения схема дозирования может составлять от примерно 40 мг/м<sup>2</sup> до примерно 100 мг/м<sup>2</sup>, например, от примерно 50 мг/м<sup>2</sup> до примерно 80 мг/м<sup>2</sup>, а также, например, от примерно 70 мг/м<sup>2</sup> до примерно 90 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 3 недель из 4-недельного цикла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения изобретения можно применять отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента. Используемая здесь фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, так что второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (*например*, два соединения одновременно эффективны у субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, различные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в виде отдельного состава либо одновременно, либо последовательно. В некоторых вариантах осуществления изобретения различные терапевтические соединения можно вводить в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели друг от друга. Таким образом, субъект, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение соединений изобретения с одним или несколькими дополнительными терапевтическим средством(ами) (например, одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическим средством(ами)) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с каждым отдельным введением соединения изобретения (например, соединение Формулы I или Ia) или одно или несколько дополнительное терапевтическое средство(а). В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, при этом аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов индивидуального введения соединения изобретения и одного или нескольких дополнительных терапевтического агента(ов).

Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения в композициях и способах настоящего изобретения. Соль

соединения настоящего изобретения образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основанием и кислотной группой соединения, такой как функциональная карбоксильная группа. В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна прямо или косвенно обеспечивать соединение настоящего изобретения. «Фармацевтически приемлемый противоион» представляет собой ионную часть соли, которая не является токсичной при высвобождении из соли при введении реципиенту.

Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводород, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бесиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфонокислота, этансульфонокислота, бензолсульфонокислота, молочная кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфонокислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Таким образом, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацинат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат,  $\beta$ -гидроксibenбутират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли включают соли, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно соли, образованные с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, L-аргинин, бенентамин, бензатин, бетаин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, литий, L-лизин, магний, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, калий, 1-(2-

гидроксиэтил)пирролидин, натрий, триэтаноламин, трометамин и соли цинка. В некоторых вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю получения или кристаллизации, или посторонний к такому растворителю. В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, агенты покрытия, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

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

Хотя теперь будут описаны конкретные варианты осуществления настоящего описания со ссылкой на препараты и схемы, следует понимать, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера и просто иллюстрируют лишь небольшое число из многих возможных конкретных вариантов осуществления, которые могут представлять приложения принципов настоящего описания. Различные изменения и модификации будут очевидны специалистам в данной области с учетом преимущества настоящего описания и считаются соответствующими духу и объему настоящего описания, как дополнительно определено в прилагаемой формуле изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее описание. Хотя на практике или при тестировании могут быть использованы другие соединения или способы, теперь описаны некоторые предпочтительные способы в контексте следующих препаратов и схем.

Для получения описанных здесь соединений использовали ряд синтетических протоколов. Эти протоколы синтеза (см. схемы ниже) имеют общие пересечения и могут альтернативно использоваться для синтеза описанных здесь соединений.

## **ПРИМЕРЫ**

### **ОБЩИЕ СХЕМЫ**

Соединения Формулы (I) и промежуточные соединения могут быть получены по общим методикам, изображенным на Схемах 1-9.

#### **Схема 1.**

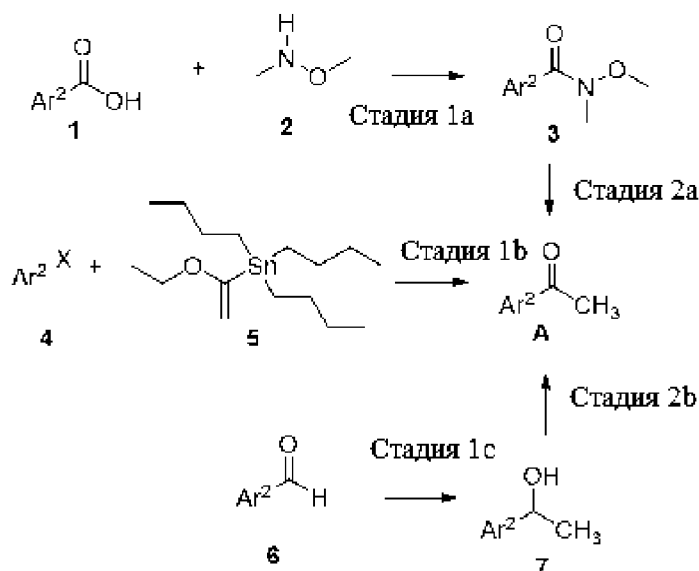
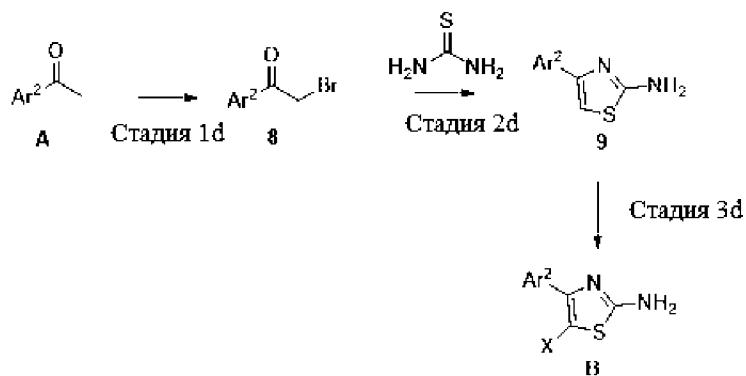


Схема 1 иллюстрирует синтез **промежуточного Соединения А** арилметилкетона. Любые коммерчески доступные исходные материалы, которые можно превратить в арилметилкетон, применимы в этом случае с использованием обычных химических реакций, хорошо известных в данной области техники. Например, кислоту **1** можно превратить (Стадия 1a) в амид Вайнреба (**3**) путем сочетания кислоты с метокси(метил)амином (**2**). Затем источники метильных анионов, такие как реактив Гриньяра или метиллитий, могут быть добавлены к амидам Вайнреба (Стадия 2a) с образованием желаемого арилметилкетона, **промежуточного Соединения А**. Альтернативно, арилгалогенидное производное (**4**) может быть подвергнуто реакции сочетания по типу Стилле (Стадия 1b) с образованием **промежуточного соединения арилметилкетона А**. В качестве альтернативы альдегид можно превратить в спирт (**7**) (Стадия 1c) в реакции с реактивом Гриньяра или метиллитием с последующим окислением (Стадия 2b).

#### Схема 2.



На Схеме 2 арилметилкетон (**промежуточное Соединение А**) может быть преобразован в арилбромметилкетон (**8**) путем обработки **промежуточного Соединения А** бромлирующим агентом, таким как трибромид пиридиния (Стадия 1d). Конденсация **8** с

тиомочевиной в полярном растворителе, таком как этанол, при комнатной или повышенной температуре дает ариламинотиазол **9** (Стадия 2d). Заместитель галогена (X=бром или йод) может быть введен в положение 5 ариламинотиазола путем обработки **9** подходящим галогенирующим агентом, таким как NBS или NIS (Стадия 3d), с получением **Промежуточного соединения В**.

**Схема 3.**

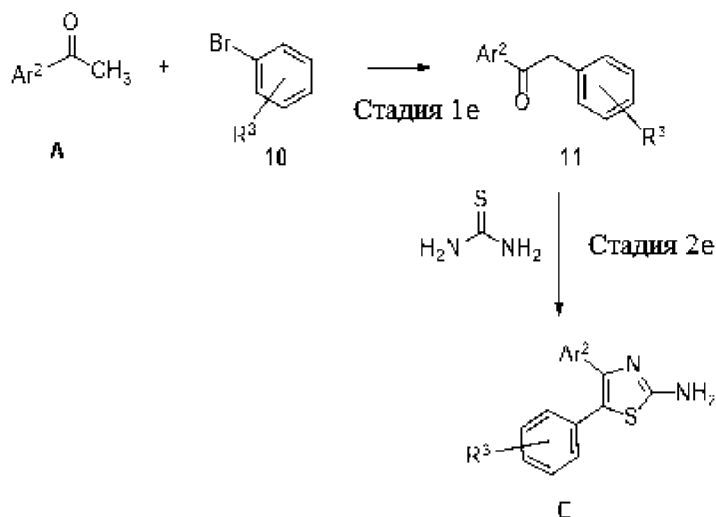
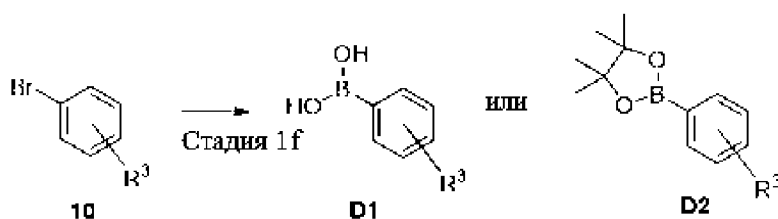


Схема 3 иллюстрирует способ получения ариламинотиазола (**Промежуточное соединение С**). Ариметилкетон (**Промежуточное соединение А**) сочетают с арилбромидом (**10**) с использованием катализатора, такого как X-phos-Pd, при повышенной температуре с получением кетона **11** (Стадия 1e). Арилбромид **10** получают в соответствующей реакции, такой как алкилирование замещенного фенола алкилгалогенидом или алкилтрифлатом (иллюстративные примеры см. в разделе «Получение промежуточных соединений»). Конденсация Соединения **11** с тиомочевиной (Стадия 2e) дает **Промежуточное соединение С**.

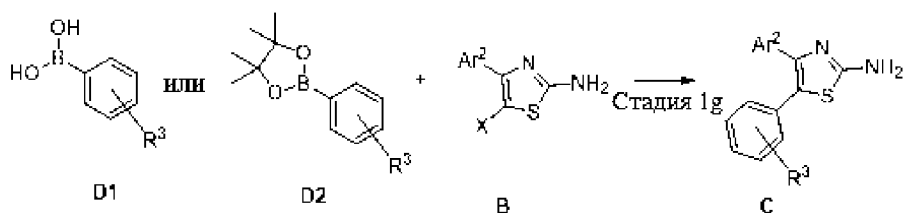
**Схема 4.**



На Схеме 4 арилбромид **10** превращают в арилбороновую кислоту или сложный эфир пинаколбора (**промежуточные Соединения D1 или D2**) с помощью обычных химических реакций, хорошо известных в данной области (Стадия 1f). Как D1, так и D1 могут использоваться в синтезе **Промежуточного соединения С** взаимозаменяемо.

**Схема 5.**





На Схеме 5 показан альтернативный способ получения **Промежуточного соединения С** путем сочетания бороновой кислоты или борозэфира пинакола (**D1** или **D2**) с **Промежуточным соединением В** (Стадия 1g).

**Схема 6.**



На Схеме 6 аминогруппа в **Промежуточном соединении С** превращается в бромный заместитель в промежуточном Соединении **G** с помощью реакции, катализируемой  $\text{CuBr}_2$ , при повышенной температуре (Стадия 1h).

**Схема 7.**

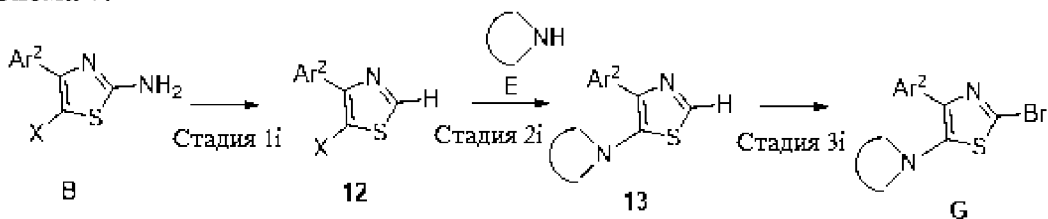
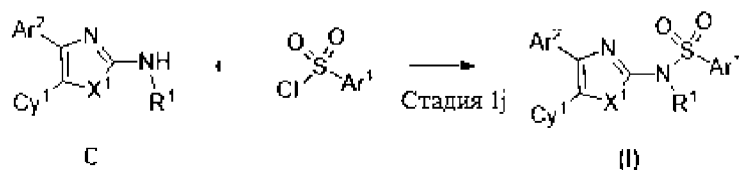


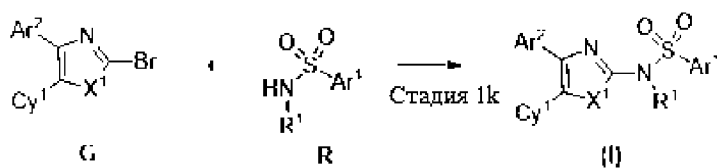
Схема 7 иллюстрирует получение **Промежуточного соединения G**, где заместитель  $\text{Cy}^1$  содержит группу соединения азота. На Стадии 1i аминогруппа в тиазоле (**Промежуточное соединение В**) может быть удалено с помощью реакции, опосредованной трет-бутилнитритом, чтобы избежать осложнений следующей стадии реакции замены галогена в положении 5. После замены галогена в положении 5 на аминогруппу (Стадия 2i) галоген в положении 2 может быть повторно введен посредством простой реакции бромирования или йодирования (Стадия 3i) с получением **Промежуточного соединения G**.

**Схема 8. Синтез соединений Формулы (I), Способ 1.**



На Схеме 8 показан Способ 1 синтеза соединения Формулы **(I)** путем прямой реакции образования сульфонамида изаминотиазолов (**Промежуточное Соединение С**) с арилсульфонилхлоридом (Стадия 1j).

### Схема 9. Синтез соединений Формулы (I), Способ 2.



На Схеме 9 показан Способ 2 синтеза соединения Формулы (I) реакцией сочетания Бухвальда (Стадия 1k) бромидного производного (**Промежуточное Соединение G**) с сульфонидами (**Промежуточное Соединение R**). Синтез коммерчески недоступных сульфонамидов (**промежуточное Соединение R**) см. в разделе «Получение промежуточных соединений».

#### Аналитические процедуры

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР снимают на частоте 400 МГц на спектрометре Gemini 400 или Varian Mercury 400 с зондом ASW 5 мм и обычно регистрируют при температуре окружающей среды в дейтерированном растворителе, таком как  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO-D}_6$  или  $\text{CDCl}_3$ , если не указано иное. Значения химических сдвигов ( $\delta$ ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

Эксперименты масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией высокого давления (ЖХМС) для определения времени удержания (RT) и связанных масс-ионов проводили с использованием одного из следующих методов.

Масс-спектры (MS) регистрировали с использованием масс-спектрометра Micromass. Как правило, использовался метод положительной ионизации электрораспылением, сканирование массы  $m/z$  от 100 до 1000. Жидкостную хроматографию выполняли на бинарном насосе и дегазаторе Hewlett Packard серии 1100; используемые вспомогательные детекторы: УФ-детектор Hewlett Packard серии 1100, длина волны=220 нм и детектор испарительного рассеяния света (ELS) Sedere SEDEX 75, температура=46°C, давление  $\text{N}_2$ =4 бар.

LCT: Grad (AcN+0,05% TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% TFA)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (2,5 мин) до 95:5 (3 мин). Колонка: YMC Jsphere 33×2 4 мкМ, 1 мл/мин.

MUX: Колонка: YMC Jsphere 33×2, 1 мл/мин.

Grad (AcN+0,05% TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% TFA)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (3,4 мин) до 95:5 (4,4 мин).

LCT2: YMC Jsphere 33×2 4 мкМ, (AcN+0,05% TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% TFA)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (3,4 мин) до 95:5 (4,4 мин).

QU: YMC Jsphere 33×2 1 мл/мин, (AcN+0,08% муравьиной кислоты):(H<sub>2</sub>O+0,1% муравьиной кислоты)=от 5:95 (0 мин) до 95:5 (2,5 мин) до 95:5 (3,0 мин) .

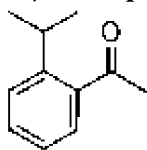
#### ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Этот раздел «Получение промежуточных соединений» иллюстрирует синтез обычных промежуточных соединений, используемых при получении примеров. Не предполагается перечислять все промежуточные продукты. Скорее, процедуры,

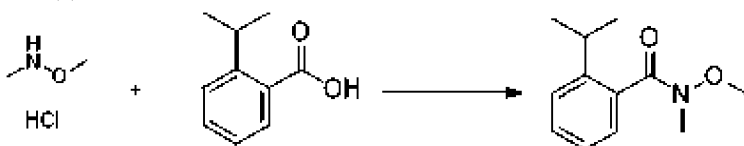
показанные здесь, предназначены только для иллюстрации. Это не должно иметь каких-либо ограничений или ограничений для методов, используемых для синтеза примеров.

### Промежуточное Соединение А-1

#### 1-(2-изопропилфенил)этан-1-он



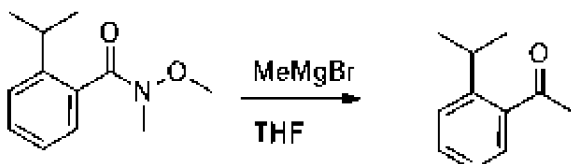
#### Стадия 1.



К раствору 2-изопропилбензойной кислоты (1,39 г, 8,45 ммоль) в DMF (13 мл) добавляли НАТУ (6,42 г, 16,89 ммоль), гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (1,25 г, 12,88 ммоль) и ТЕА (2,57 г, 25,46 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Экстракты промывали водой (100 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=5/1) с получением 2-изопропил-N-метокси-N-метилбензамида (1,50 г, 85,5%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI):  $m/z$  208 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

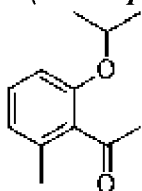


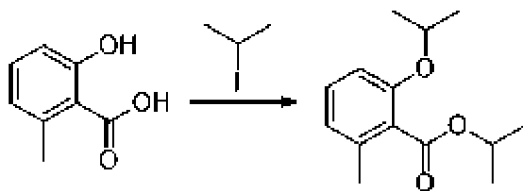
К раствору 2-изопропил-N-метокси-N-метилбензамида (1,75 г, 8,44 ммоль) в THF (17 мл) добавляли MeMgBr (8,5 мл, 25,5 ммоль, 3,0 M) в атмосфере N<sub>2</sub> при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Экстракты промывали водой (40 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=10/1) с получением 1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (1,25 г, 91,3%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI):  $m/z$  163 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное Соединение А-2

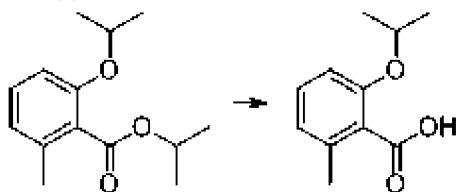
#### 1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-он



**Стадия 1.**

Смесь 2-гидрокси-6-метилбензойной кислоты (5,0 г, 32,9 ммоль), карбоната калия (18,16 г, 131,6 ммоль) и 2-иодoproпана (19,58 г, 115 ммоль) в DMF(90 мл) перемешивали при 50 °С в течение ночи. ЖХМС показала, что 2-гидрокси-6-метилбензойная кислота осталась, дополнительно добавили 2-иодoproпан (11,19 г, 65,8 ммоль) и карбонат калия (9,08 г, 65,8 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 50 °С еще 4 часа. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (8% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта изопропила 2-изопропокси-6-метилбензоата в виде бесцветного масла (7,648 г, выход 99%).

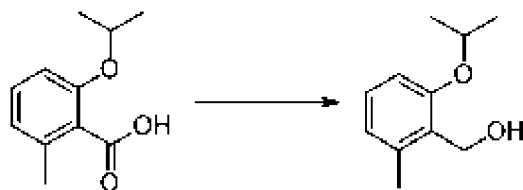
ЖХМС: Время удержания 2,24 мин. MS (ESI)  $m/z$  237 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

Гидроксид калия (54,5 г, 971 ммоль) добавляли к смеси изопропил-2-изопропокси-6-метилбензоата (7,65 г, 32,4 ммоль) в диметилсульфоксиде (27 мл) и воде (30 мл) при комнатной температуре, полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Разбавляя водой (30 мл), смесь подкисляли до pH=2 с помощью 6 N HCl при 0 °С, затем экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3), промывали рассолом (80 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-изопропокси-6-метилбензойной кислоты в виде светло-желтого масла (5,28 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,30 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 6,90 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 6,86 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 4,69 (м, 1 H), 2,54 (с, 3 H), 1,41 (д,  $J=6,0$  Гц, 6 H) м. д..

ЖХМС: Время удержания 1,84 мин. MS (ESI)  $m/z$  177 [M-OH]<sup>+</sup>.

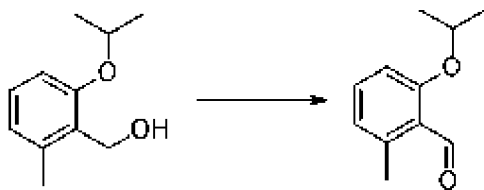
**Стадия 3.**

Комплекс боран-метилсульфида (52,5 мл, 105 ммоль, 2,0 M) добавляли по каплям к

раствору 2-изопропокси-6-метилбензойной кислоты (5,1 г, 26,3 ммоль) в тетрагидрофуране (45 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры рН реакционной смеси доводили примерно до 8 с помощью 2,0 М раствора гидроксида натрия, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (80 мл × 3), объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2-изопропокси-6-метилфенил)метанола в виде желтого масла (4,21 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  163 [M-OH]<sup>+</sup>.

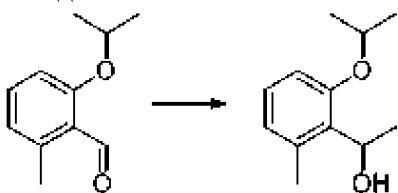
#### Стадия 4.



К перемешиваемому раствору (2-изопропокси-6-метилфенил)метанола (4,21 г, 23,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли активированный диоксид марганца (40,7 г, 468 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Добавляли дополнительно активированный диоксид марганца (40,7 г, 468 ммоль) и дихлорметан (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. Диоксид марганца отфильтровывали через целит, промывали этилацетатом и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-изопропокси-6-метилбензальдегида в виде желтого масла (3,6 г).

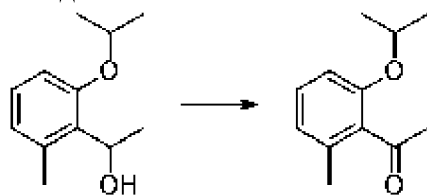
ЖХМС: LC Время удержания 2,15 мин. MS (ESI)  $m/z$  179 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5.



К раствору 2-изопропокси-6-метилбензальдегида (3,60 г, 20,2 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл) добавляли метилмагнийбромид (20,2 мл, 3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 60,6 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл), разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3), объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-ола в виде светло-желтого масла (3,82 г).

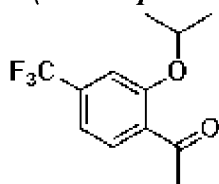
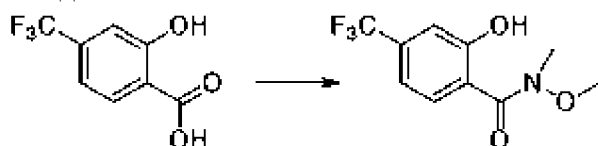
ЖХМС: Время удержания РХ 2,07 мин. MS (ESI)  $m/z$  177 [M-OH]<sup>+</sup>

**Стадия 6.**

Активированный диоксид марганца (44 г, 506 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-ола (3,82 г, 19,7 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 14 ч и дополнительно добавляли активированный диоксид марганца (17 г, 195,5 ммоль) и дихлорметан (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Диоксид марганца фильтровали через целит, промывали этилацетатом и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-она в виде светло-желтого масла (3,14 г, выход 62% за 4 стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,12 мин. MS (ESI)  $m/z$  193 [M+H]<sup>+</sup>.

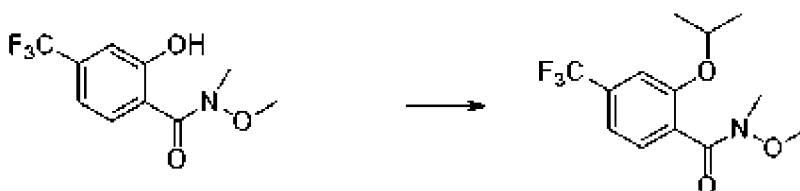
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,17 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 6,73-6,77 (м, 2 H), 4,56 (м, 1 H), 2,49 (с, 3 H), 2,22 (с, 3 H), 1,32 (д,  $J=6,0$  Гц, 6 H) м. д..

**Промежуточное соединение А-3****1-(2-Изопропокси-4-(трифторметил)фенил)этан-1-он****Стадия 1.**

К раствору 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензойной кислоты (2,50 г, 12,1 ммоль) в THF (30 мл) добавляли N, O-диметилгидроксиламин (1,18 г, 12,1 ммоль), NATU (4,61 г, 12,1 ммоль) и DIPEA (7,82 г, 60,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем разбавляли EtOAc (50 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в *вакууме* до очистки SGC (PE/EA=5/1) с получением желаемого соединения 2-гидрокси-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензамида в виде бесцветного масла (2,40 г, 79,4%).

Время удержания РХ 1,77 мин. MS (ESI)  $m/z$  250 [M+H]<sup>+</sup>.

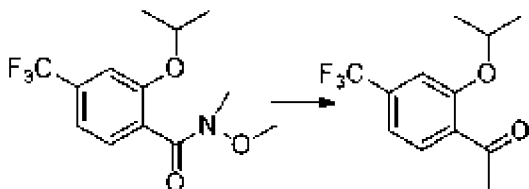
**Стадия 2.**



К раствору 2-гидрокси-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензамида (3,80 г, 15,2 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 2-йодопропан (2,59 г, 15,2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (4,21 г, 30,5 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи. Затем дважды экстрагировали EA (50 мл) и  $H_2O$  (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в *вакууме* и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1), получая 2-изопропокси-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензамид (3,60 г, 81%) в виде светло-желтого масла.

Время удержания РХ 2,03 мин. MS (ESI)  $m/z$  292  $[M+H]^+$ .

### Стадия 3.

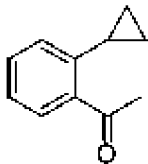


К раствору 2-изопропокси-N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)бензамида (2,00 г, 6,87 ммоль) в THF (20 мл) добавляли  $MeMgBr$  (3,42 мл, 10,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем гасили водным раствором  $NH_4Cl$  (50 мл), экстрагировали EA (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в *вакууме* и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1), получая указанное в заголовке Промежуточное соединение (1,20 г, 71%) в виде светло-желтого масла.

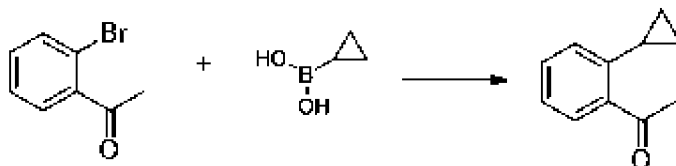
ЖХМС: Время удержания РХ 2,22 мин. MS (ESI)  $m/z$  247  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение А-4

#### 1-(2-Циклопропилфенил)этан-1-он



### Стадия 1.



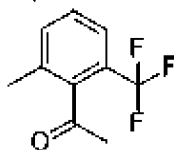
К раствору 1-(2-бромфенил)этан-1-она (2,00 г, 10,0 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (1,12 г, 13,0 ммоль),  $K_3PO_4$  (7,46 г, 35,0 ммоль) и трициклогексилфосфина (280 мг,

1,0 ммоль) в толуоле (40 мл) и воде (4,0 мл) в атмосфере азота добавляли ацетат палладия (113 мг, 0,5 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,40 г, выход 87,0%) в виде желтого масла.

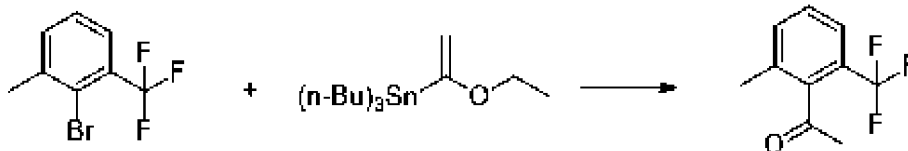
ЖХМС: Время удержания РХ 2,02 мин. MS (ESI) *m/z* 161 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение А-5

#### 1-(2-Метил-6-(трифторметил)фенил)этан-1-он



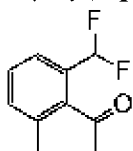
#### Стадия 1.



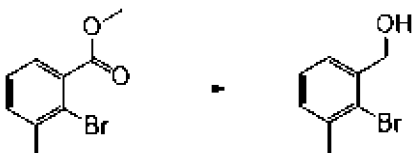
Смесь 2-бром-1-метил-3-(трифторметил)бензола (2,00 г, 8,37 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (4,30 г, 11,9 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (194 мг, кат.) в толуоле (50 мл) перемешивали при 120°С в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью SGC (PE/EA=10/1), получая Промежуточное соединение в виде легкого масла. Затем ее обрабатывали THF (40 мл) и 6 N водным раствором HCl (80 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь экстрагировали EA (50 мл × 3). Органические слои объединяли и промывали соляным раствором (50 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением 1-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)этан-1-она в виде желтого масла (1,50 г, 88,7%).

### Промежуточное Соединение А-6

#### 1-(2-(Дифторметил)-6-метилфенил)этан-1-он



#### Стадия 1.

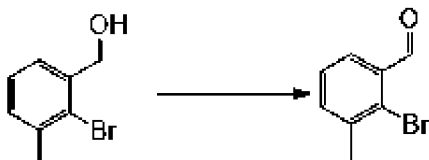




К раствору метил-2-бром-3-метилбензоата (7,50 г, 32,7 ммоль) в THF (53,6 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1,87 г, 49,1 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавили  $\text{H}_2\text{O}/15\%\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1:3). Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке продукта (2-бром-3-метилфенил)метанола (6,00 г, 91,1%).

ЖХМС (кислота): Время удержания PX 2,01 мин. MS (ESI) m/z 200  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

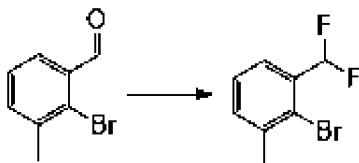
#### Стадия 2.



К раствору (2-бром-3-метилфенил)метанола (6,00 г, 0,0298 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (12,7 г, 29,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем промывали раствором гидрокарбоната аммиака. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке продукта 2-бром-3-метилбензальдегида (5,60 г, 94,2%).

ЖХМС (кислота): Время удержания PX 2,09 мин. MS (ESI) m/z 199  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

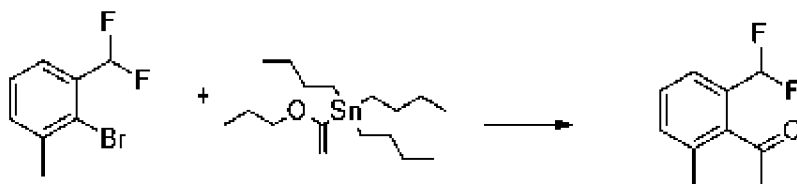
#### Стадия 3.



К раствору 2-бром-3-метилбензальдегида (5,60 г, 28,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30,0 мл) добавляли DAST (6,79 г, 42,2 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем раствор DCM промывали раствором гидрокарбоната аммиака. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью SGC (PE) с получением указанного в заголовке продукта 2-бром-1-(дифторметил)-3-метилбензола (4,00 г, 64,3%).

ЖХМС (кислота): Время удержания PX 2,09 мин. MS (ESI) m/z 221  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 4.

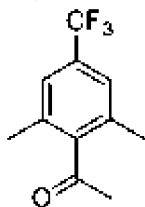


К раствору 2-бром-1-(дифторметил)-3-метилбензола (4,00 г, 18,1 ммоль) в толуоле (20,0 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,05 г, 0,905 ммоль) и трибутил (1-этоксивинил)станнан (7,84 г, 21,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли водный раствор фторида калия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. К смеси добавляли HCl (12 н.) в THF и перемешивали в течение 3 часов. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью SGC (PE) с получением указанного в заголовке продукта 1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)этан-1-она (3,00 г).

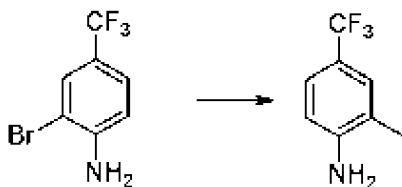
ЖХМС (кислота): Время удержания РХ 1,97 мин. MS (ESI) m/z 184 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение А-7

#### 1-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)этан-1-он



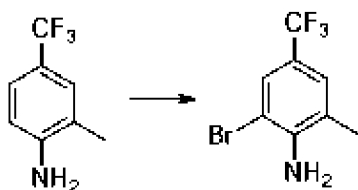
#### Стадия 1.



К раствору 2-бром-4-(трифторметил)анилина (9,0 г, 37,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл) добавляли метилбороновую кислоту (3,37 г, 56,2 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (613 мг, 0,750 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,3 г, 56,2 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. К смеси добавляли воду (200 мл). Затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-метил-4-(трифторметил)анилина (5,20 г, 63,3%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,92 мин. MS (ESI) m/z 176 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

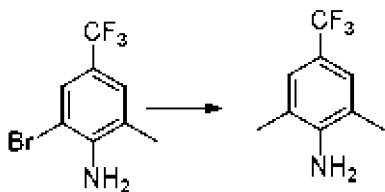


К раствору 2-метил-4-(трифторметил)анилина (5,20 г, 23,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (100 мл)

добавляли NBS (6,27 г, 35,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-6-метил-4-(трифторметил)анилина (5,10 г, выход 71,8%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,19 мин. MS (ESI)  $m/z$  256 [M+H]<sup>+</sup>.

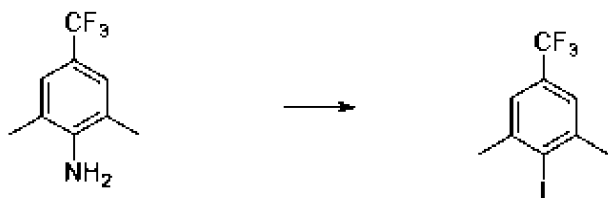
### Стадия 3.



К раствору 2-бром-6-метил-4-(трифторметил)анилина (5,1 г, 20,1 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл) добавляли метилбороновую кислоту (1,81 г, 30,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (328 мг, 0,402 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,82 г, 30,1 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. К смеси добавляли воду (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (200 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 2,6-диметил-4-(трифторметил)анилина (3,60 г, выход 75,8%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

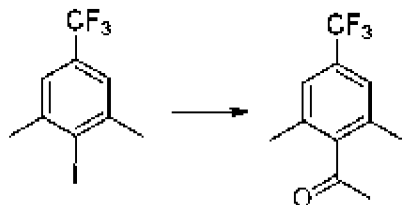
ЖХМС: Время удержания РХ 2,01 мин. MS (ESI)  $m/z$  190 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4.



К раствору 2,6-диметил-4-(трифторметил)анилина (3,6 г, 19,0 ммоль) в HCl (50 мл) и воде (50 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям водный раствор нитрита натрия (3,94 г, 57,1 ммоль). Смесь перемешивали при текущей температуре в течение 20 мин. Добавляли по каплям водный раствор KI (6,32 г, 38,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали SGC (PE/EA=10:1) с получением 2-йод-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензола (3,00 г, выход 52,5%) в виде желтого масла.

### Стадия 5.

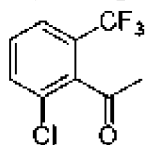


К раствору 2-иод-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензола (3,0 г, 10,0 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (5,42 г, 15,0 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (119 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере аргона. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли концентрированную  $\text{HCl}$  (20,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, 77,9%) в виде бесцветного масла.

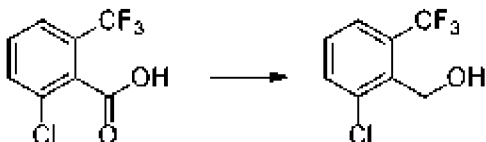
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*):  $\delta$  7,29 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,30 (с, 6H) м. д..

### Промежуточное Соединение А-8

#### 1-(2-Хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-он



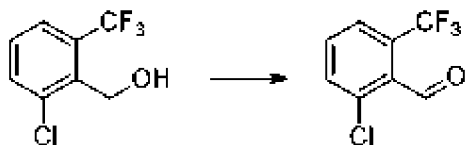
#### Стадия 1.



Комплекс боран-метилсульфида (44,6 мл, 89,2 ммоль, 2,0 М) добавляли по каплям к раствору 2-хлор-6-(трифторметил)бензойной кислоты (5,0 г, 22,3 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 27 часов. ЖХМС показала, что реагент остался. Затем по каплям добавляли комплекс боран-метилсульфида (33,5 мл, 66,9 ммоль, 2,0 М) при 0 °С. Полученная смесь реагировала при 60 °С в течение 65 часов. После охлаждения до комнатной температуры рН реакционной смеси доводили примерно до 11 с помощью 2,0 М раствора гидроксида натрия, разбавляли водой (200 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (2-хлор-6-(трифторметил)фенил)метанола в виде коричневого твердого вещества (6,23 г.).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,89 мин. MS (ESI)  $m/z$  193  $[\text{M}-17]^+$ .

#### Стадия 2.



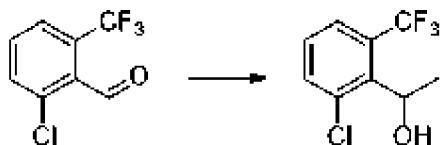
Периодинан Десса-Мартина (18,9 г, 44,6 ммоль) добавляли к раствору (2-хлор-6-(трифторметил)фенил)метанола (6,23 г, 22,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 19 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем полученное белое твердое вещество фильтровали через целит, промывали диэтиловым эфиром и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (6% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-хлор-6-(трифторметил)бензальдегида в виде светло-желтого масла (3,47 г, выход 75%, две стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  10.50 (с, 1 H), 7.72-7.66 (м, 2 H), 7.58 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H) ppm.

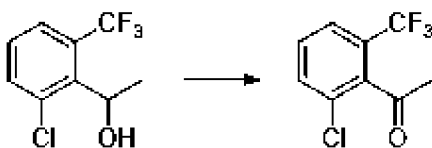
**Стадия 3.**



MeMgBr (27,8 мл, 3,0 М раствор в диэтиловом эфире, 83,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-хлор-6-(трифторметил)бензальдегида (3,47 г, 16,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40,0 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (40 мл) и разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (40 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (70 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта 1-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-ола в виде светло-желтого масла (3,78 г).

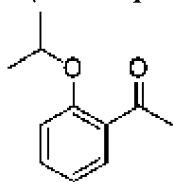
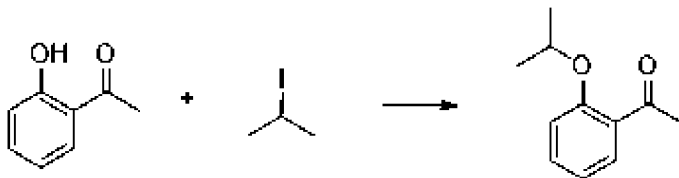
ЖХМС: Время удержания РХ 2,08 мин. MS (ESI)  $m/z$  207  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ .

**Стадия 4.**



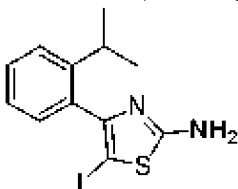
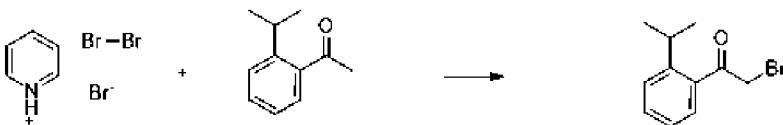
Периодинан Десса-Мартина (14,2 г, 33,4 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-ола (3,78 г, неочищенный, 16,7 ммоль) в дихлорметане (40,0 мл) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем полученное белое твердое вещество фильтровали через целит, промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-она в виде светло-желтого масла (2,63 г, 71% выход, в две стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,15 мин. MS (ESI)  $m/z$  223  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение А-9****1-(2-Изопропоксифенил)этан-1-он****Стадия 1.**

Смесь 1-(2-гидроксифенил)этан-1-она (4,0 г, 29,4 ммоль), 2-иодопропана (6,49 г, 38,2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (8,12 г, 58,8 ммоль) в DMF (60 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Смесь гасили рассолом (300 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=10/1) с получением целевого соединения 1-(2-изопропоксифенил)этан-1-она (4,41 г, 84,2%) в виде масла светло-желтого цвета.

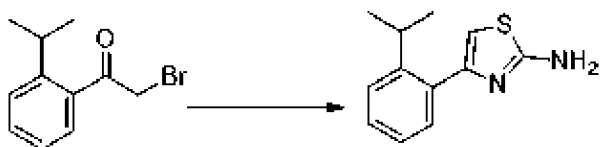
$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,72 (дд,  $J=7,9$ , 1,8 Гц, 1H), 7,42 (тд,  $J=8,1$ , 1,8 Гц, 1H), 6,95 (т,  $J=7,6$ Hz, 2H), 4,69 (дт,  $J=12,1$ , 6,1 Гц, 1H), 2,622 (с, 3H), 1,40 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H) м. д..

**Промежуточное соединение В-1****5-Йодо-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин****Стадия 1.**

К раствору 1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (835 мг, 5,15 ммоль) в DCM (8,0 мл) добавляли пербромид гидробромида пиридина (1,64 г, 5,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл × 2). Экстракты промывали водой (40 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=10/1) с получением 2-бром-1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (1167 мг, 93,9%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI):  $m/z$  243  $[M+H]^+$ .

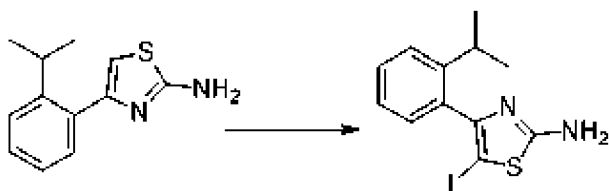
**Стадия 2.**



К раствору 2-бром-1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (1,17 г, 4,84 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли тиомочевину (741 мг, 9,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивали водным раствором NaOH (2,0 М) до pH=12, экстрагировали этилацетатом (10 мл x 4). Объединенные органические фазы промывали водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл x 2), H<sub>2</sub>O (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением 4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (1,00 г, 94,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания 2,24 мин; MS (ESI):  $m/z$  219 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.

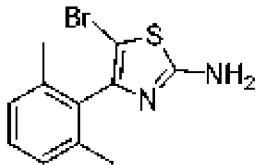


К раствору 4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (1250 мг, 5,73 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли NIS (1,48 мг, 6,61 ммоль) и AIBN (150 мг, 0,914 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. Смесь экстрагировали EA (200 мл x 2), промывали рассолом (200 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением 5-йодо-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (1286 мг, 65,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  345 [M+H]<sup>+</sup>

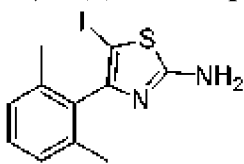
### Промежуточное соединение В-2а

#### 5-Бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин

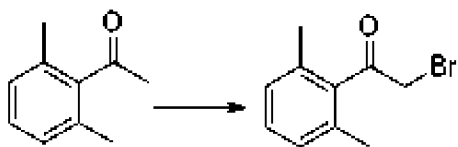


### Промежуточное соединение В-2b

#### 4-(2,6-Диметилфенил)-5-йодтиазол-2-амин



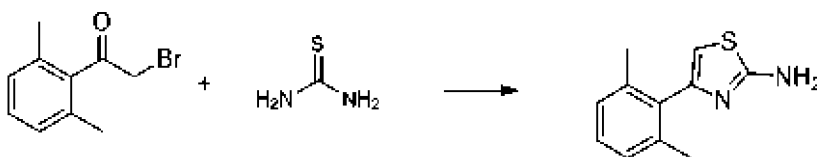
### Стадия 1.



1-(2,6-диметилфенил)этан-1-он (5,00 г, 33,78 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл). К этому раствору добавляли трибромид пиридиния (10,81 г, 33,78 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре до тех пор, пока раствор не становился светло-желтым или бесцветным. Растворитель экстрагировали дихлорметаном (200 мл) и промывали водой (300 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-1-(2,6-диметилфенил)этан-1-она (7,29 г, 82,1%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания 2,06 мин. MS (ESI)  $m/z$  229 [M+H]<sup>+</sup>.

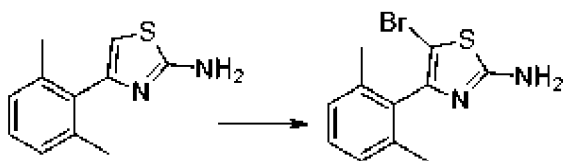
### Стадия 2.



К раствору 2-бром-1-(2,6-диметилфенил)этан-1-она (7,29 г, 32,11 ммоль) в этаноле (75 мл) добавляли тиомочевину (2,44 г, 32,11 ммоль) и реакционную смесь кипятили 2 ч. После удаления растворителя образовавшийся белый осадок суспендировали и промывали смесью воды/насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (30/70, 250 мл) в течение 1 часа. Раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением 4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин (5,30 г, 80,8%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,45 мин. MS (ESI)  $m/z$  205 [M+H]<sup>+</sup>.

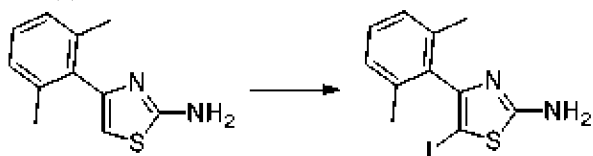
### Стадия 3а.



К раствору 4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин (1,0 г, 4,90 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли NBS (872,5 мг, 4,90 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (80 мл). Органическую фазу промывали водой (150 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением 5-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин (0,964 г, 69,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

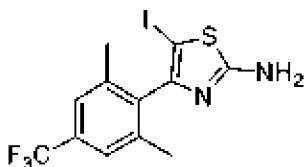
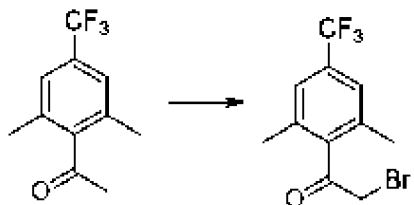
ЖХМС: Время удержания РХ 1,92 мин. MS (ESI)  $m/z$  285 [M+H]<sup>+</sup>.



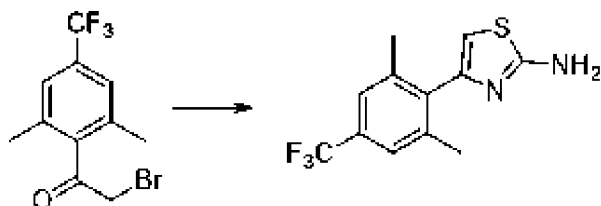
**Стадия 3б.**

К раствору 4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (500 мг, 2,45 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли N-йодосукцинимид (551 мг, 2,45 ммоль) и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в *вакууме* (контролируя температуру около 40 °С) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2,6-диметилфенил)-5-йодтиазол-2-амина (600 мг, 74%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,85 мин. MS (ESI)  $m/z$  331 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение В-3****4-(2,6-Диметил-4-(трифторметил)фенил)-5-йодотиазол-2-амин****Стадия 1.**

К раствору 1-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)этан-1-она (**Промежуточное соединение А-7**) (1,7 г, 6,29 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли трибромид пиридиния (2,01 г, 6,29 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) и промывали водой (100 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-бром-1-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)этан-1-она (1,90 г).

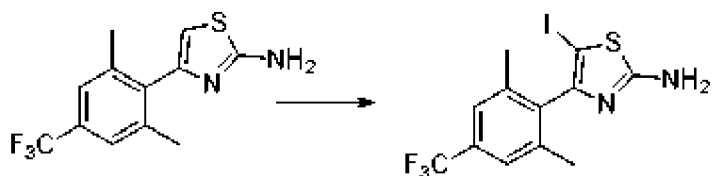
**Стадия 2.**

К раствору 2-бром-1-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)этан-1-она (1,90 г, 4,51

ммоль) в этаноле (50,0 мл) добавляли тиомочевину (377 мг, 4,96 ммоль) и смесь кипятили 4 часа. После этого растворитель удаляли в вакууме. Остаток перемешивали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл) в течение 20 мин. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический раствор промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (силикагель, PE/EA=3:1) с получением указанного в заголовке соединения, 4-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина (1,10 г, выход 89,6%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,68 мин. MS (ESI) m/z 273 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.

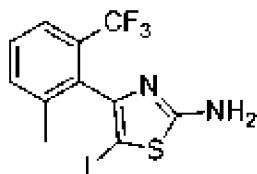


К раствору 4-(2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина (1,30 г, 4,77 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (60 мл) добавляли NIS (1,07 г, 4,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем растворитель удаляли на ротационном испарителе. К остатку добавляли воду (100 мл) и экстрагировали EA (100 мл). Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=3:1) с получением 4-(2,6-диметил-4-(трифторметил) фенил)-5-йодтиазол-2-амина (1,30 г, 61,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

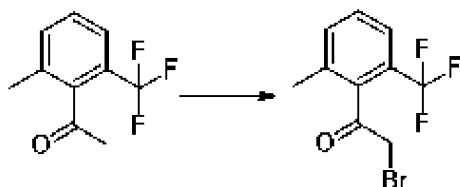
ЖХМС: Время удержания РХ 2,15 мин. MS (ESI) m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение В-4

#### 5-Йодо-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин



### Стадия 1.

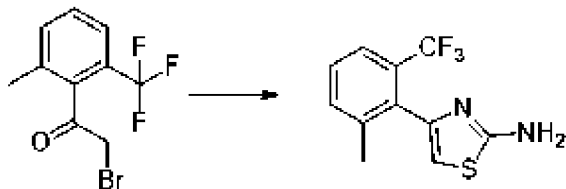


К смеси 1-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]этанона (**Промежуточное соединение А5**) (1,50 г, 7,42 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (40 мл) медленно добавляли трибромид пиридиния (2,37 г, 7,42 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли соляным раствором (70 мл),

экстрагировали EA (50 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением 2-бром-1-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]этанона в виде коричневого твердого вещества (1,80 г, 86,3%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,109 мин. MS (ESI) m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>.

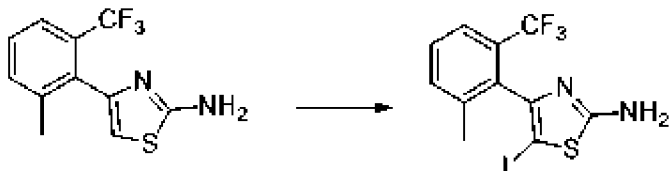
### Стадия 2.



Раствор 2-бром-1-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]этанона (1,8 г, 6,4 ммоль), тиомочевины (487 мг, 6,4 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью SGC (PE/EA=2/1) с получением 4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин в виде твердого вещества желтого цвета (700 мг, 42,3%).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,85 мин. MS (ESI) m/z 259 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.

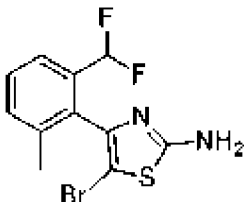


К раствору 4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (700 мг, 2,71 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NIS (732 мг, 3,25 ммоль) при комнатной температуре. После добавления смесь перемешивали в течение 12 часов. Смесь сушили продуванием N<sub>2</sub>. Остаток разбавляли соляным раствором (60 мл), экстрагировали EA (40 мл × 3), органические слои объединяли и промывали соляным раствором (40 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением 5-йодо-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин в виде коричневого твердого вещества (960 мг, 92,2%).

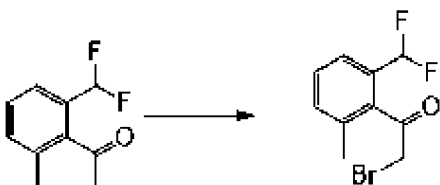
ЖХМС: Время удержания РХ 1,686 мин. MS (ESI) m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение В-5

#### 5-Бром-4-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)тиазол-2-амин



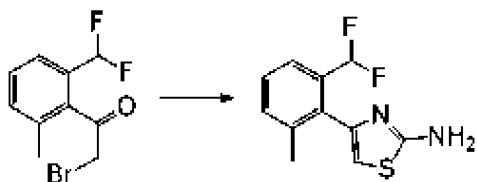
### Стадия 1.



К раствору 1-[2-(дифторметил)-6-метилфенил]этанона (**Промежуточное Соединение А-6**) (3,00 г, 0,0163 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30,0 мл) добавляли трибромид пиридиния (3,19 г, 0,0179 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-бром-1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)этан-1-она (3,70 г).

ЖХМС (кислота): Время удержания PX 2,03 мин. MS (ESI)  $m/z$  262  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

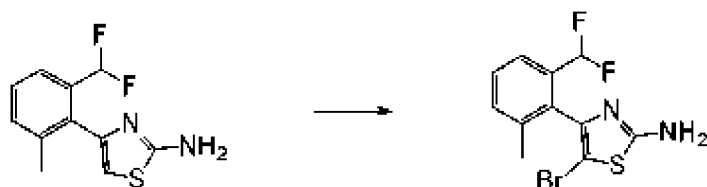
### Стадия 2.



К раствору 2-бром-1-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)этан-1-она (3,70 г, 14,1 ммоль) в EtOH (30,0 мл) добавляли тиомочевину (1,07 г, 14,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью SGC (PE/EA=3/1) с получением указанного в заголовке продукта 4-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)тиазол-2-амина (2,70 г).

ЖХМС (кислота): Время удержания PX 1,60 мин. MS (ESI)  $m/z$  241  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 3.

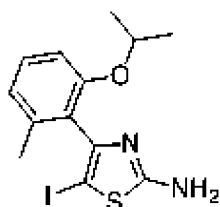
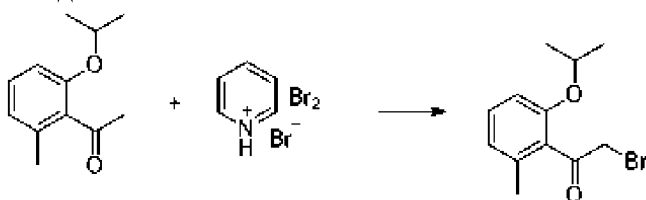


К раствору 4-[2-(дифторметил)-6-метилфенил]тиазол-2-амина (2,70 г, 0,0112 моль) в THF (30,0 мл) добавляли NBS (2,00 г, 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью SGC (PE/EA=3/1) с получением указанного в заголовке продукта 5-бром-4-(2-(дифторметил)-6-метилфенил)тиазол-2-амина (2,20 г, 61,3%).

ЖХМС (кислота): Время удержания PX 2,04 мин. MS (ESI)  $m/z$  320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

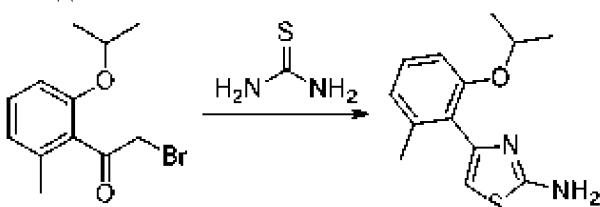
### Промежуточное соединение В-6

#### 5-Йодо-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-амин

**Стадия 1.**

К раствору 1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-она (3,14 г, 16,3 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли трибромид пиридиния (5,21 г, 16,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. ЖХМС показала, что 1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этанон остался, и дополнительно добавили трибромид пиридиния (1,56 г, 4,89 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 3 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 2-бром-1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-она в виде желтого масла (4,882 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,20 мин. MS (ESI)  $m/z$  273 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

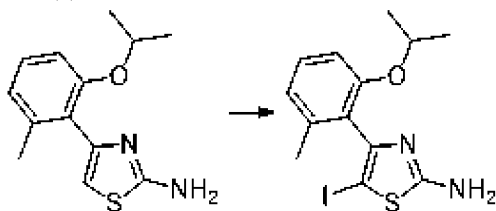
К раствору 2-бром-1-(2-изопропокси-6-метилфенил)этан-1-она (4,88 г, неочищенный, 16,4 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли тиомочевину (1,87 г, 24,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли водой (30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (35% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-амин в виде белого твердого вещества (3,21 г, выход 80% за 2 стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,05 мин. MS (ESI)  $m/z$  387 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,16 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 6,84 (д,  $J=7,6$  Гц, 1

H), 6,80 (d,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,19 (d,  $J=6,0$  Гц, 6 H) ppm.

**Стадия 3.**



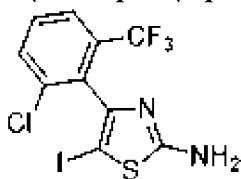
К раствору 4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-амина (3,21 г, 12,9 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (2,9 г, 12,9 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и добавляли дополнительное количество 1-йодопирролидин-2,5-диона (0,871 г, 3,87 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 40 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (60 мл) и соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 5-йод-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-амина в виде коричневого твердого вещества (5,54 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,79 мин. MS (ESI)  $m/z$  375  $[M+H]^+$ .

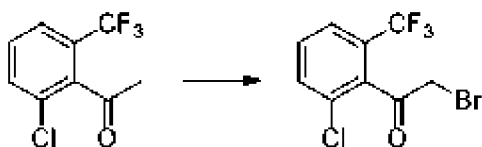
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,22 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 6,85 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 6,79 (д,  $J=8,4$  Гц, 1 H), 5,36 (шир., 2 H), 4,38 (м, 1 H), 2,09 (с, 3 H), 1,22 (д,  $J=5,2$  Гц, 6 H) м. д..

**Промежуточное соединение В-7**

**4-(2-Хлор-6-(трифторметил)фенил)-5-йодтиазол-2-амин**



**Стадия 1.**

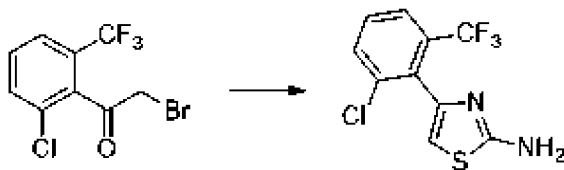


К раствору 1-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-она (2,625 г, 11,8 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл), добавляли трибромид пиридиния (4,53 г, 14,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и воду (40 мл). Затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), сушили над сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 2-бром-1-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-она в виде желтого масла (3,32 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,17 мин. MS (ESI)  $m/z$  301  $[M+H]^+$ .

### Стадия 2.

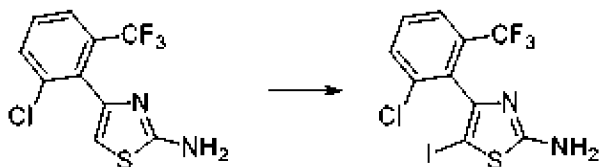


К раствору 2-бром-1-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)этан-1-она (3,32 г, 11,0 ммоль) в этаноле (24 мл) добавляли тиомочевину (1,26 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 70 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли водой (70 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (33% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин в виде коричневого твердого вещества (2,17 г, выход 67% в две стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,81 мин. MS (ESI)  $m/z$  279  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,65-7,63 (м, 2 H), 7,42 (м, 1 H), 6,49 (с, 1 H), 5,06 (с, 2 H) м. д..

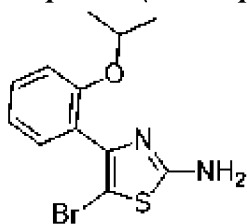
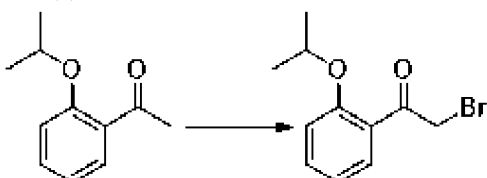
### Стадия 3.



К раствору 4-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (2,18 г, 7,81 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (2,11 г, 9,37 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (60 мл), сушили над безводным раствором сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое суспендировали в петролейном эфире (30 мл) и дихлорметане (0,5 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После фильтрации получали продукт 4-(2-хлор-6-(трифторметил)фенил)-5-йодтиазол-2-амин в виде коричневого твердого вещества (3,14 г).

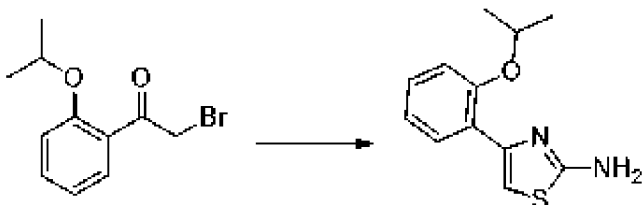
ЖХМС: Время удержания РХ=2,04 мин. MS (ESI)  $m/z$ =405  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,68 (м, 2 H), 7,48 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 5,22 (шир., с, 2 H) м. д..

**Промежуточное соединение В-8****5-Бром-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-амин****Стадия 1.**

К раствору 1-(2-изопропоксифенил)этан-1-она (1,78 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли трибромид пиридиния (3,20 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре до тех пор, пока раствор не становился светло-желтым или бесцветным. Раствор экстрагировали дихлорметаном (100 мл x 3). Раствор DCM промывали водой (80 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-1-(2-изопропоксифенил)этан-1-она (2,41 г, 93,8%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,10 мин. MS (ESI)  $m/z$  257 [M+H]<sup>+</sup>.

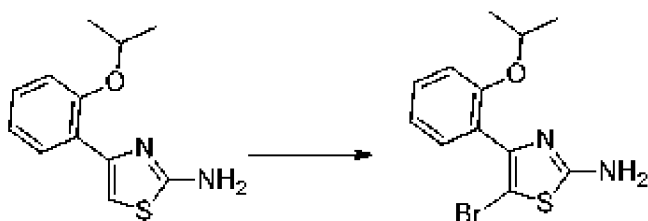
**Стадия 2.**

К раствору 2-бром-1-(2-изопропоксифенил)этан-1-она (2,41 г, 9,38 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли тиомочевину (742 мг, 9,75 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После удаления растворителя образовавшийся белый осадок суспендировали и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) в течение 1 часа. Раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением целевого соединения 4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-амин (2,20 г, выход 100%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,56 мин. MS (ESI)  $m/z$  235 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.**



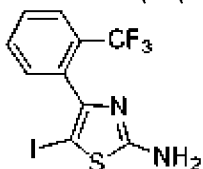


К раствору 4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-амина (2,20 г, 9,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) добавляли NBS (1,67 г, 9,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь распределяли между этилацетатом (200 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу промывали водой (150 мл × 2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением целевого соединения 5-бром-4-(2-изопропоксифенил)тиазол-2-амина (1,70 г, 58%) в виде красно-коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,85 мин. MS (ESI)  $m/z$  315  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Промежуточное соединение В-9

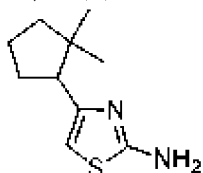
##### 5-Йодо-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин



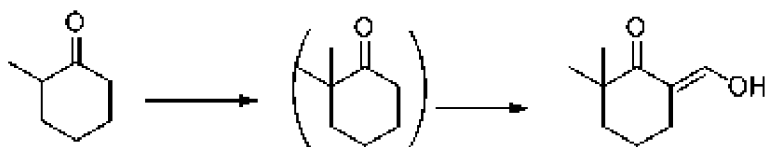
Промежуточное Соединение В-9 готовили существенным образом так же, как и Промежуточное Соединение В-7.

#### Промежуточное соединение В-10

##### 4-(2,2-Диметилциклопентил)тиазол-2-амин



#### Стадия 1.

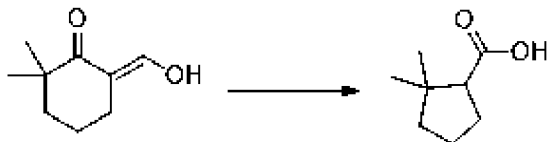


К перемешиваемой суспензии  $\text{NaH}$  (5,12 г, 134 ммоль 60%-ной дисперсии минерального масла) в сухом толуоле (180 мл) добавляли по каплям 2-метилциклогексан-1-он (10,00 г, 89,2 ммоль) в течение 2 ч при 100 °С. К этому добавляли по каплям  $\text{CH}_3\text{I}$  (19,00 г, 134 ммоль) в течение 2 ч при 60 °С. Смесь перемешивали еще 2 ч при 60 °С. После охлаждения к смеси добавляли смесь  $\text{NaOMe}$  (10,60 г, 196 ммоль) и  $\text{HCO}_2\text{Me}$  (11,2 г, 152 ммоль) при 5 °С, реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, а затем выливали в ледяную воду (100 мл). Водный слой подкисляли 10%

водным раствором HCl и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (E)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклогексан-1-она (9,00 г, 65%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,09 мин. MS (ESI) *m/z* 155 [M+H]<sup>+</sup>.

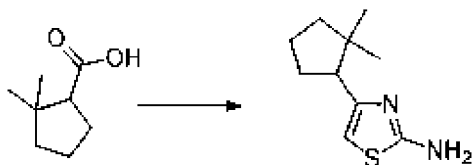
**Стадия 2.**



К раствору (E)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилциклогексан-1-она (7,50 г, 48,6 ммоль) в 13 мл *t*-BuOH по каплям добавляли 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6,06 г, 53,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор нагревали при 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К этому раствору добавляли 80 мл воды и затем экстрагировали эфиром. Органические слои промывали 2 N раствором NaOH (200 мл × 5). Экстракты подкисляли 4 N HCl, затем экстрагировали Et<sub>2</sub>O (150 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2,2-диметилциклопентан-1-карбоновой кислоты (5,5 г, 79%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,09-1,49 (м, 7H), 1,21 (с, 3H), 0,96 (с, 3H) м. д..

**Стадия 3.**

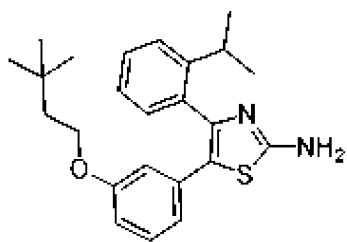
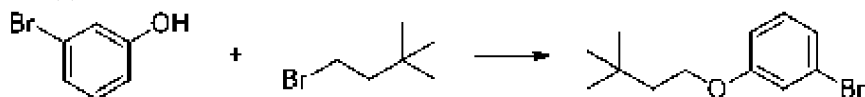


Реакционную смесь 2,2-диметилциклопентан-1-карбоновой кислоты (2,50 г, 17,6 ммоль) в SOCl<sub>2</sub> (10 мл) нагревали при 50 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в CH<sub>3</sub>CN (10 мл). К этому раствору добавляли 2 М диазометил(триметил)силан (22 мл, 44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, охлаждали до 0 °С, по каплям добавляли 40% НВг в AcOH (10,50 г, 52,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в EtOH (12 мл). К этому раствору добавляли тиомочевину (1,34 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой, доводили pH NaHCO<sub>3</sub>. Водный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Раствор в этилацетате концентрировали и очищали препаративной TLC (DCM:MeOH=10:1) с получением 4-(2,2-диметилциклопентил)тиазол-2-амина (750 мг, 21%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,32 мин. MS (ESI) *m/z* 197 [M+H]<sup>+</sup>.

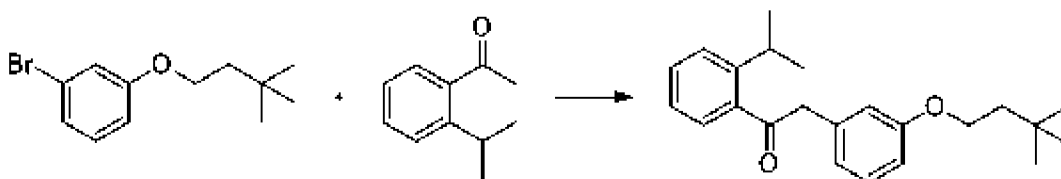
**Промежуточное соединение С-1**

**5-(3-(3,3-Диметилбутокси)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин**

**Стадия 1.**

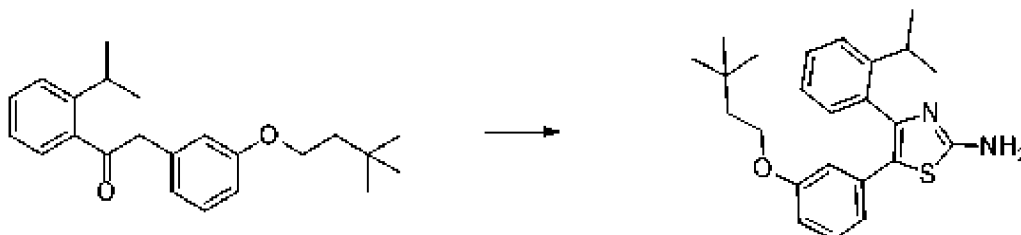
К раствору 3-бромфенола (5,00 г, 28,9 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли 1-бром-3,3-диметилбутан (6,20 г, 37,6 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14,1 г, 43,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EA (20 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Объединенные органические слои концентрировали в *вакууме*. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (100% PE) с получением 1-бром-3-(3,3-диметилбutoкси)бензола (7,40 г, 99,6%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,73 мин. MS (ESI)  $m/z$  280  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**Стадия 2.**

К раствору 1-бром-3-(3,3-диметилбutoкси)бензола (1,80 г, 7,0 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 1-(2-изопропилфенил)этанон (1,14 г, 7 ммоль), затем *t*-BuOK (1,57 г, 14 ммоль) и X-phos-Pd (55,2 мг, 0,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65 °С в атмосфере аргона в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл). Смесь экстрагировали EA (10 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Объединенные органические слои концентрировали в *вакууме*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=4%), получая 2-[3-(3,3-диметилбutoкси)фенил]-1-(2-изопропилфенил)этанон (1,80 г, 76,0%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,6 мин. MS (ESI)  $m/z$  339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3.**

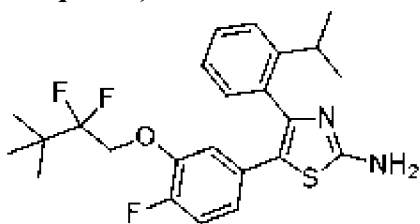
К раствору 2-[3-(3,3-диметилбutoкси)фенил]-1-(2-изопропилфенил)этанола (1,80 г,

5,32 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли тиомочевину (486 мг, 6,38 ммоль), затем  $\text{KHCO}_3$  (638 мг, 6,38 ммоль) и  $\text{BrCCl}_3$  (2,11 г, 10,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали ЕА (10 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органические слои концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=40%), получая 5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (800 мг, 38,1%) в виде коричневого масла.

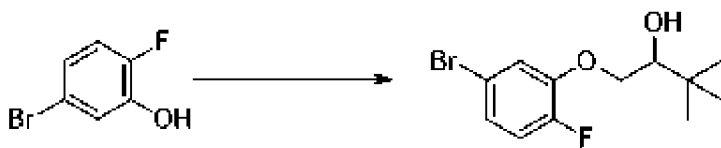
ЖХМС: Время удержания РХ 2,6 мин. MS (ESI)  $m/z$  395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение С-2

**5-(3-(2,2-Дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин**



### Стадия 1.

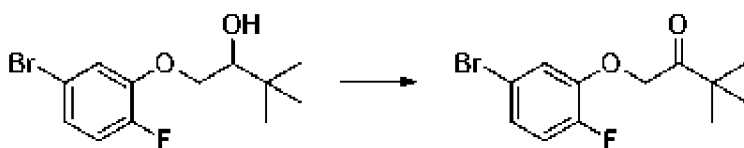


К раствору 5-бром-2-фторфенола (5,00 г, 26,2 ммоль) в N, N-диметилформамиде (60 мл) добавляли 2-трет-бутилоксиран (3,93 г, 39,3 ммоль) и карбонат цезия (17,08 г, 52,4 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (350 мл), экстрагировали этилацетатом (80 мл  $\times$  3), промывали водой (100 мл  $\times$  2) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-(5-бром-2-фторфеноксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола в виде бесцветного масла (4,068 г, 53% выход).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,19 мин. MS (ESI)  $m/z$  275  $[\text{M}-\text{OH}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,11-7,08 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,91 (т,  $J=8,8\text{Hz}$ , 1H), 3,73-3,71 (м, 1H), 2,47 (с, 1H), 1,01 (с, 9H) м. д..

### Стадия 2.



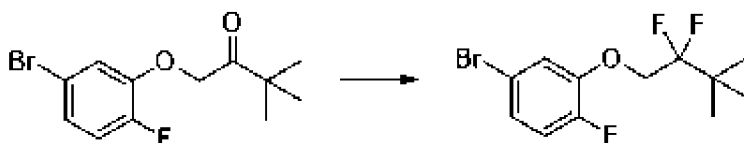
К раствору 1-(5-бром-2-фторфеноксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола (4,07 г, 14 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо- $\lambda^5$ ,2-бензиодоксол-1-

ил)ацетат (8,89 г, 21 ммоль) при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли диэтиловый эфир (60 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, фильтровали через целит, промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали хроматографией на силикагеле (5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(5-бром-2-фторфенокси)-3,3-диметилбутан-2-она в виде желтого масла (3,50 г, выход 87%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  291 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*):  $\delta$  7,07-7,03 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 1,25 (с, 9H) м. д..

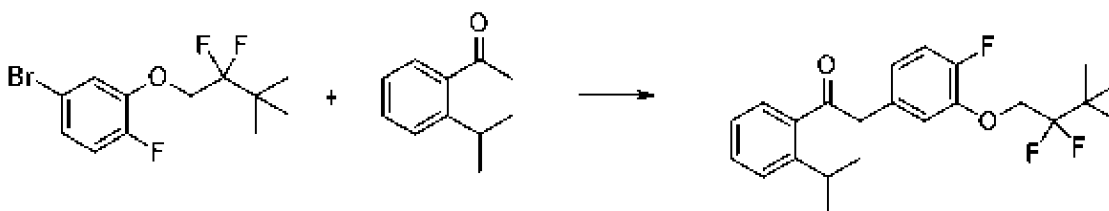
### Стадия 3.



К раствору 1-(5-бром-2-фторфенокси)-3,3-диметилбутан-2-она (3,5 г, 12,1 ммоль) в безводном дихлорметане (40 мл) добавляли *N*-этил-*N*-(трифтор-лямбда4-сульфанил)этанамин (9,76 г, 60,5 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После прекращения выделения CO<sub>2</sub> водный раствор экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением неочищенного продукта 4-бром-2-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)-1-фторбензола в виде желтого масла (2,83 г, выход 75%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,36 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

### Стадия 4.

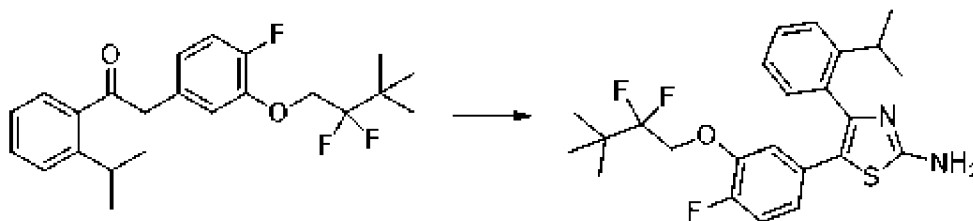


К раствору 4-бром-2-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)-1-фторбензола (1,00 г, 3,24 ммоль) в безводном толуоле (12 мл) добавляли 1-(2-изопропилфенил)этанон (500 мг, 3,09 ммоль) и трет-бутоксид калия (830 мг, 6,2 ммоль), затем прекатализатор XPhos (25 мг, 0,0309 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере азота в герметичной пробирке в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта 2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)-4-фторфенил)-1-(2-

изопропилфенил)этан-1-она в виде светло-желтого масла (977 мг, выход 81%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,41 мин. MS (ESI)  $m/z$  393  $[M+H]^+$ .

#### Стадия 5.

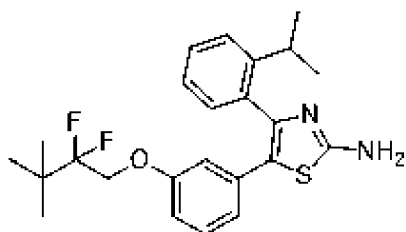


К раствору 2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)-4-фторфенил)-1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (977 мг, 2,49 ммоль) в DMF (8,0 мл) добавляли тиомочевину (227 мг, 2,99 ммоль), бикарбонат калия (324 мг, 3,24 ммоль) и бромтрихлорметан (0,49 мл, 4,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением продукта 5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)-4-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин в виде белого твердого вещества (195 мг, выход 18%).

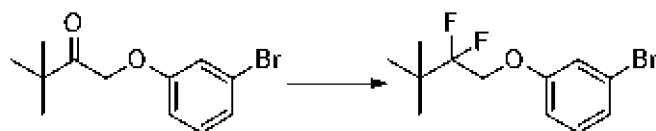
ЖХМС: Время удержания РХ 2,16 мин. MS (ESI)  $m/z$  449  $[M+H]^+$ .

#### Промежуточное соединение С-3

**5-(3-(2,2-Дифторо-3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин**



#### Стадия 1.

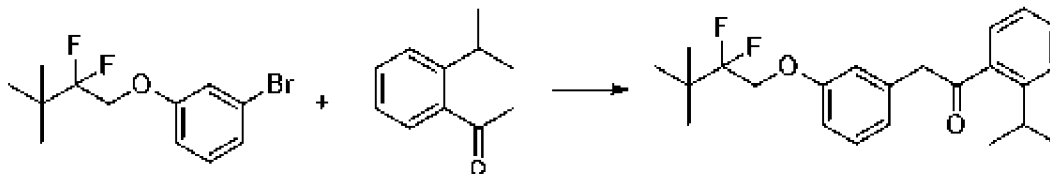


К охлажденному (0 °С) и перемешиваемому раствору 1-(3-бромфеноксид)-3,3-диметилбутан-2-она (4,36 г, 1,61 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DAST (5,18 г, 3,22 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ЖХМС показала, что исходные материалы были израсходованы. К смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), экстрагировали DCM (120 мл), промывали водой (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией

на силикагеле (PE/EA=20/1) с получением смеси соединений 1-бром-3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)бензола, которая содержала целевое соединение примерно 50% (1,22 г, 25,9%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,39 мин. MS (ESI)  $m/z$  294 [M+H]<sup>+</sup>.

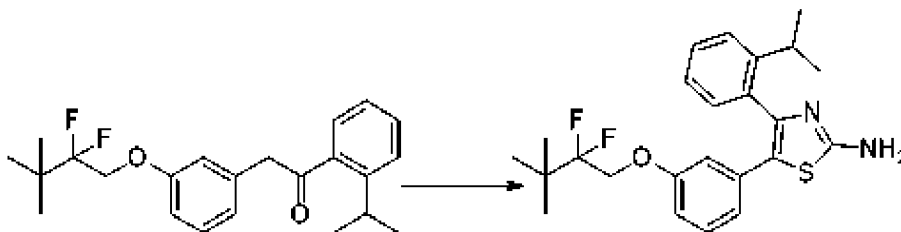
### Стадия 2.



К раствору 1-бром-3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)бензола (1,22 г, 4,16 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 1-(2-изопропилфенил)этан-1-он (743 мг, 4,58 ммоль) и t-BuOK (932 мг, 8,32 ммоль), а затем X-phos-Pd (30,8 мг, 0,04 ммоль). Реакцию перемешивали при 60°C в течение 5 ч в атмосфере Ar. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Полученный раствор тщательно перемешивали. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические промывные воды сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1) с получением целевого соединения 2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)фенил)-1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (1,23 г, 78,9%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,46 мин. MS (ESI)  $m/z$  397 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.

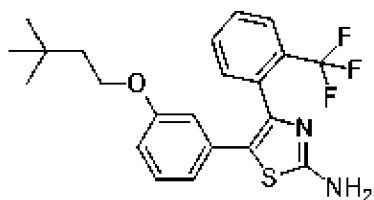
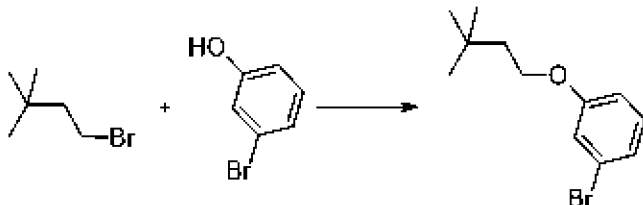


К раствору 2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)фенил)-1-(2-изопропилфенил)этан-1-она (1,23 г, 3,28 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли тиомочевину (300 мг, 3,94 ммоль), KHCO<sub>3</sub> (394 мг, 3,94 ммоль) и BrCCl<sub>3</sub> (1,30 г, 6,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (80 мл), экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3), промывали рассолом (150 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп. HPLC, которая дает желаемое соединение 5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (320 мг, выход 22,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,08 мин. MS (ESI)  $m/z$  431 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение С-4

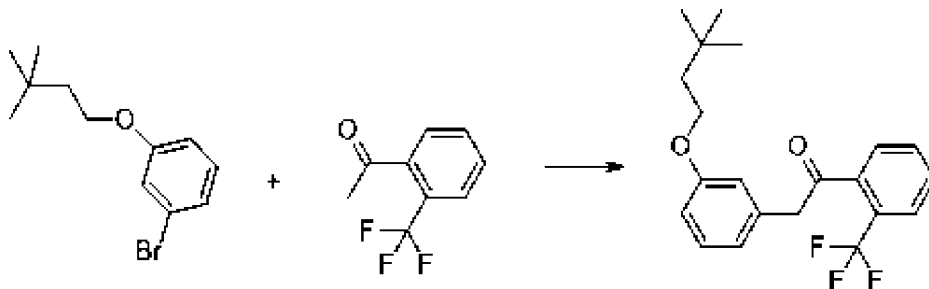
5-(3-(3,3-Диметилбутоксид)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин

**Стадия 1.**

К перемешиваемому раствору 1-бром-3,3-диметилбутана (3,64 г, 22,06 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 3-бромфенол (3,43 г, 19,83 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (12,93 г, 39,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (200 мл  $\times$  2). Органический раствор промывали соляным раствором (200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/10) с получением (4,61 г, 90,4%) 1-бром-3-(3,3-диметилбутоксид)бензола в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,64 мин. MS (ESI)  $m/z$  282  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ): 7,15 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,10-7,07 (м, 2H), 6,86-6,83 (м, 1H), 4,02 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,74 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,01 (с, 9H) м. д..

**Стадия 2.**

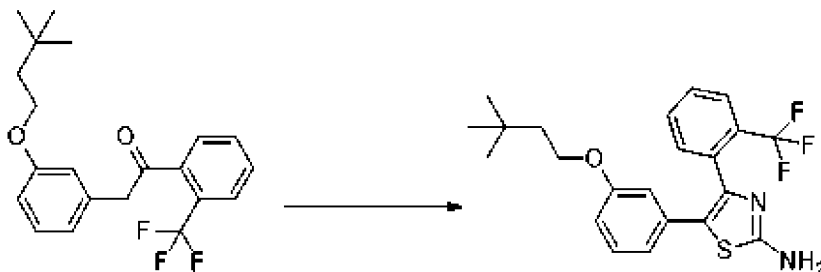
Прекатализатор XPhos (22 мг, 0,029 ммоль) и  $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$  (662 мг, 5,91 ммоль) добавляли в пробирку, снабженную мешалкой. Пробирку закрывали навинчивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой и откачивали/наполняли аргоном. 1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-он (558 мг, 2,96 ммоль) и 1-бром-3-(3,3-диметилбутоксид)бензол (756 мг, 2,94 ммоль) и толуол (6,0 мл) последовательно добавляли в реакционный сосуд с помощью шприца. Реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4,0 мл) и полученную смесь энергично встряхивали. Затем эту смесь выливали в репараторную воронку и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  3). Объединенный органический раствор промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на



силикагеле с использованием прибора Biotage (PE/EA=10/1) с получением 2-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она (820 мг, 76,6%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,34 мин. MS (ESI)  $m/z$  387 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.

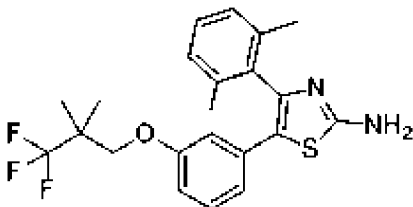


К раствору 2-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она (820 мг, 2,25 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли КНСО<sub>3</sub> (339 мг, 3,39 ммоль), тиомочевину (259 мг, 3,4 ммоль) и СВrCl<sub>3</sub> (852 мг, 4,3 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (50 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ=1/1) с получением 5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина (130 мг, 13,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,22 мин. MS (ESI)  $m/z$  421 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение С-5

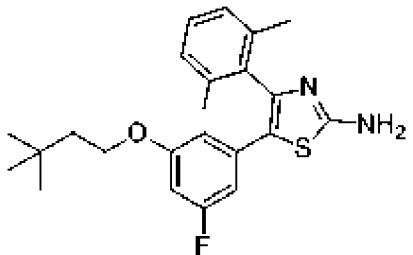
*4-(2,6-Диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпрокси)фенил)тиазол-2-амин*



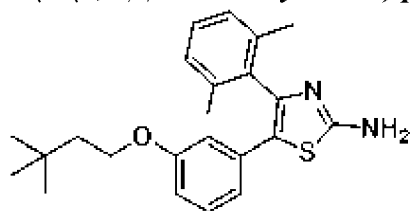
Промежуточное соединение С-5 получали существенным образом так же, как и Промежуточное соединение С-3.

### Промежуточное соединение С-6а

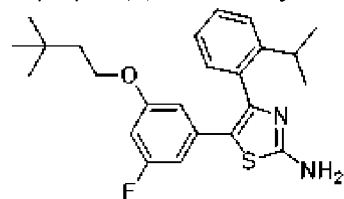
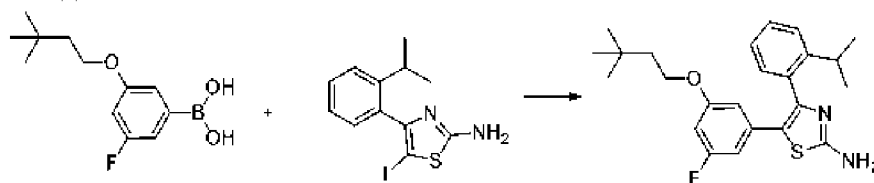
*5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин*



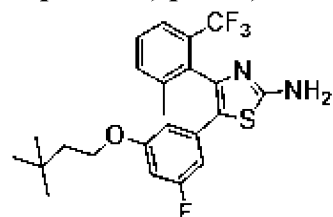
Промежуточное Соединение С-6а получали существенным образом так же, как и Промежуточное соединение С-3.

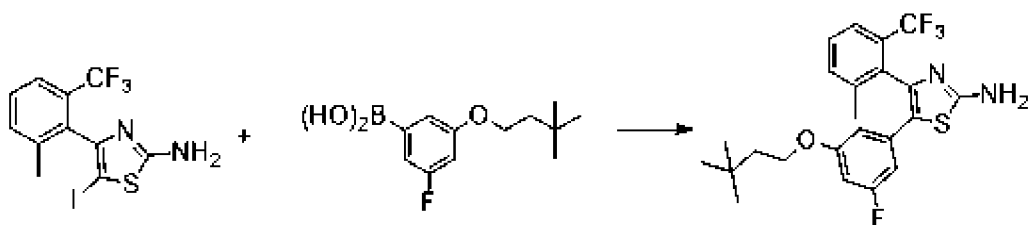
**Промежуточное соединение С-6b****5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин**

**Промежуточное соединение С-6b** получали существенным образом так же, как и **Промежуточное Соединение С-3**.

**Промежуточное соединение С-7****5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин****Стадия 1.**

К раствору (3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)бороновой кислоты (**Промежуточное Соединение D-1**) (512 мг, 2,13 ммоль) в толуоле (40 мл), EtOH (20 мл) и воде (10 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106 мг, 4,87 ммоль) и 5-йод-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (**Промежуточное соединение В-1**) (555 мг, 1,61 ммоль). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Затем загружали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (188 мг, 0,163 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением 5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (500 мг; 75,3%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: MS (ESI): *m/z* 413 [M+H]<sup>+</sup>.**Промежуточное соединение С-8****5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин****Стадия 1.**

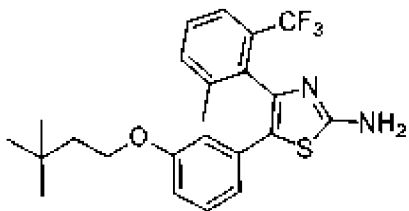


Смесь 5-йод-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (**Промежуточное соединение В-4**) (960 мг, 2,5 ммоль), (3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)бороновой кислоты (**Промежуточное Соединение D-1**) (720 мг, 3 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (579 мг, кат.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (795 мг, 7,5 ммоль) в толуоле (20 мл), этанола (10 мл) и воды (5 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью SGC (PE/EA=2/1), получая указанное в заголовке Промежуточное соединение в виде твердого вещества желтого цвета (400 мг, 36%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,234 мин. MS (ESI)  $m/z$  453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Промежуточное соединение С-9

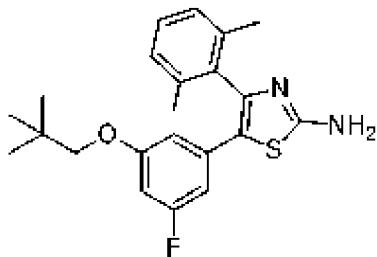
*5-(3-(3,3-Диметилбутоксид)фенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин*



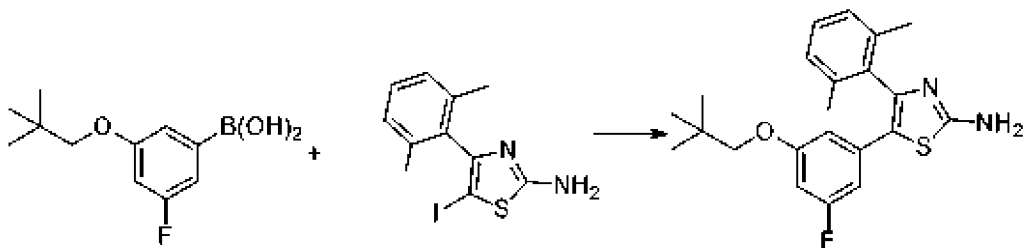
Промежуточное Соединение С-9 готовили так же, как и Промежуточное Соединение С-8.

#### Промежуточное соединение С-10

*4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-амин*



#### Стадия 1.



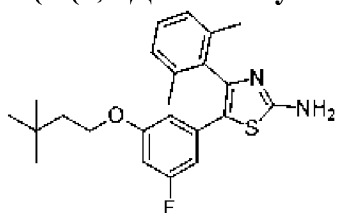
К перемешиваемому раствору (3-фтор-5-(неопентилокси)фенил)бороновой кислоты (**Промежуточное соединение D-6**) (800 мг, 2,42 ммоль) в толуоле/этаноле/ $\text{H}_2\text{O}$  (30/15/7,5 мл) добавляли 4-(2,6-диметилфенил)-5-йодтиазол-2-амин (**Промежуточное Соединение В-**

**2b)** (602 мг, 2,67 ммоль), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (280 мг, 0,24 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (770 мг, 7,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением продукта 4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фтор-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-амина (510 мг, 55%) в виде коричневого масла.

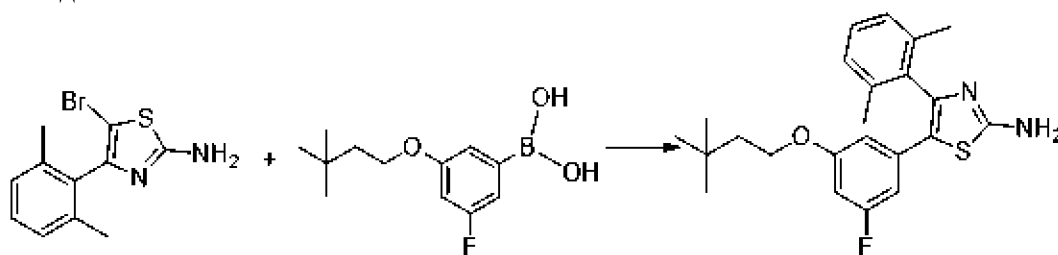
Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI) *m/z* 385 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение С-11

##### 5-(3-(3,3-Диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин



#### Стадия 1.

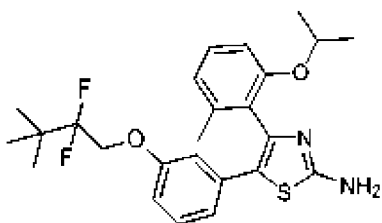


К раствору 5-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (**Промежуточное Соединение В-2а**) (964 мг, 3,41 ммоль) в толуоле/этаноле/Н<sub>2</sub>О (52,5 мл, об./об./об.=4/2/1) добавляли (3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)бороновую кислоту (**Промежуточное соединение D-1**) (981 мг, 4,09 ммоль), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (393 мг, 0,34 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 г, 10,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (150 мл) и солевом растворе (150 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением желаемого соединения 5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (670 мг, 49,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,49 мин. MS (ESI) *m/z* 400 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение С-12

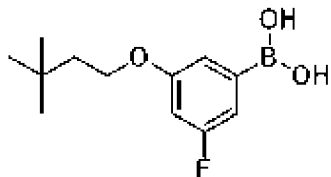
##### 5-(3-(2,2-Дифтор-3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-амин



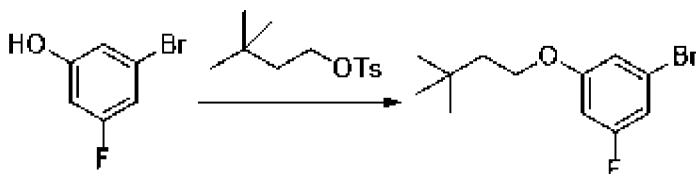
Это Промежуточное Соединение было приготовлено таким же образом, как и Промежуточное соединение C-11

#### Промежуточное соединение D-1

##### *(3-(3,3-Диметилбутокси)-5-фторфенил)бороновая кислота*



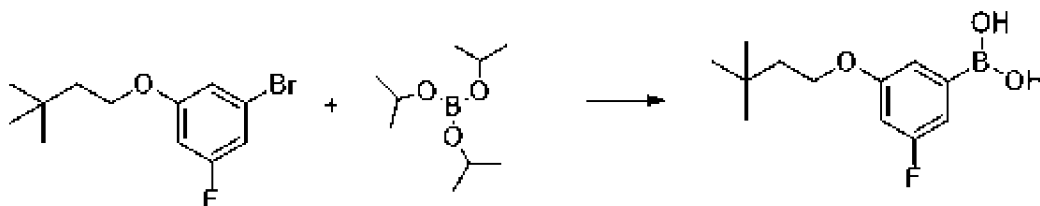
#### Стадия 1.



К раствору 3-бром-5-фторфенола (4,80 г, 25,1 ммоль) в NMP (22 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,4 г, 50,3 ммоль) и 3,3-диметилбутил-4-метилбензолсульфонат (7,73 г, 30,2 ммоль). Смесь перемешивали при 138 °С в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью SGC (PE=100%), получая 1-бром-3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторбензол в виде бесцветного масла (6,55 г, 93,5%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,18 мин. Молекулярный ион не наблюдается.

#### Стадия 2.

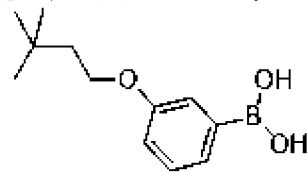


К охлажденному (-78 °С) и перемешиваемому раствору 1-бром-3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторбензола (6,55 г, 23,8 ммоль) в безводном THF (65 мл) добавляли n-BuLi (2,5М в гексане, 26,2 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли по каплям триизопроборат (6,72 г, 35,7 ммоль), поддерживая температуру реакции на уровне -78 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и 2 N HCl (50 мл) и перемешивали еще 2 часа. После завершения реакции добавляли этилацетат (60 мл) и воду (40 мл). Два слоя разделяли, органический раствор сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)бороновой кислоты (5,30 г).

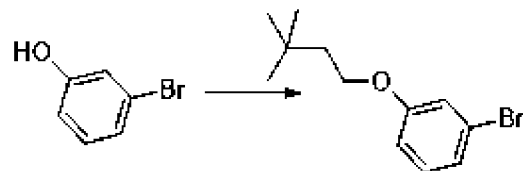
ЖХМС: Время удержания РХ 2,12 мин. MS (ESI)  $m/z$  241  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение D-2

#### [3-(3,3-Диметилбутоксифенил)бороновая кислота



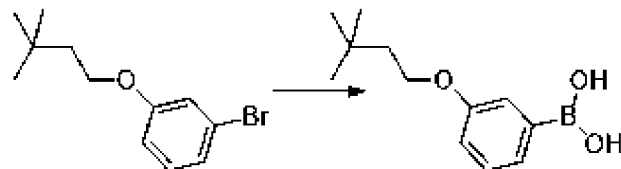
#### Стадия 1.



Смесь 3-бромфенола (7 г, 40,5 ммоль), 1-бром-3,3-диметилбутана (8,68 г, 52,6 ммоль),  $K_2CO_3$  (11,2 г, 80,9 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали и разбавляли соляным раствором (400 мл), затем экстрагировали этилацетатом (200 мл  $\times$  3). Органический раствор промывали соляным раствором (200 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали. Остаток очищали методом комбинированной флэш-обработки (элюирование PE/EA=20/1) с получением 1-бром-3-(3,3-диметилбутоксифенил)бензола (6,90 г, 66,3%) в виде легкого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,47 мин. MS (ESI)  $m/z$  257  $[M+H]^+$ .

#### Стадия 2.

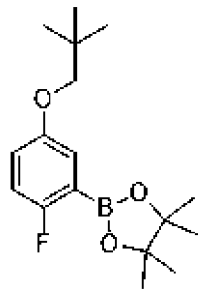


1-Бром-3-(3,3-диметилбутоксифенил)бензол (3,0 г, 11,7 ммоль) растворяли в 30 мл тетрагидрофурана и раствор охлаждали до -70 °С на охлаждающей бане (ацетон/сухой лед). Раствор *n*-бутиллития (5,13 мл, 2,5 М в гексане) добавляли по каплям в атмосфере аргона так, чтобы температура не поднималась выше -60 °С. После перемешивания при -70 °С в течение 1,5 ч добавляли триметилборат (3,64 г, 35 ммоль) также по каплям так, чтобы температура не поднималась выше -60 °С. После перемешивания на холоде в течение 1 часа смесь нагревали до 25 °С в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 500 мл соляной кислоты (6 N). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 часов. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (силикагель, PE/EA=5/1) с получением указанного в заголовке соединения [3-(3,3-диметилбутоксифенил)бороновой кислоты (1,67 г, 64,5%) в виде белого твердого вещества.

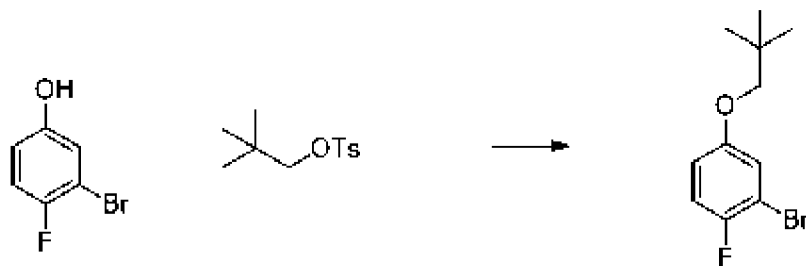
ЖХМС: Время удержания РХ 1,99 мин. MS (ESI)  $m/z$  223  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение D-3

#### 2-(2-Фторо-5-(неопентилокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



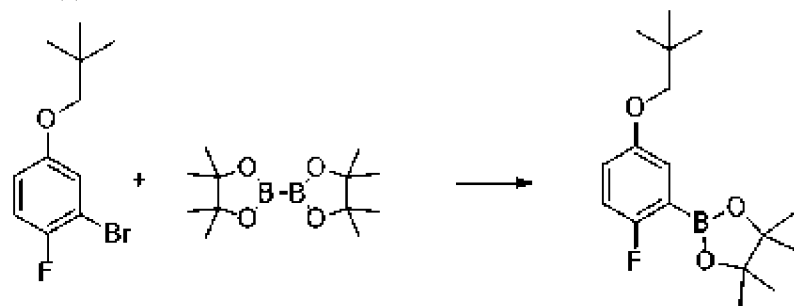
#### Стадия 1.



К раствору 3-бром-4-фторфенола (2,00 г, 10,47 ммоль), неопентил-4-метилбензолсульфоната (3,00 г, 12,56 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (2,90 г, 20,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (50 мл). Органический раствор промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/50) с получением 2-бром-1-фтор-4-(неопентилокси)бензола (2,40 г, 88%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  261  $[M+H]^+$ .

#### Стадия 2.



К перемешиваемому раствору 2-бром-1-фтор-4-(неопентилокси)бензола (1,0 г, 3,83 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,46 г, 5,75 ммоль), KOAc (1,13 г, 11,49 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (280 мг, 0,38 ммоль). Раствор перемешивали при 80°С в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и затем экстрагировали EA (50 мл). Органический раствор промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE) с получением 2-(2-фторо-5-

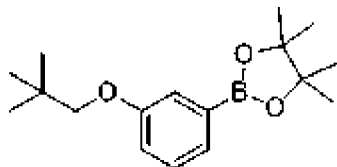
(неопентилокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (960 мг, неочищенный ) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  309 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения были синтезированы аналогичным образом с использованием процедур, подробно описанных выше:

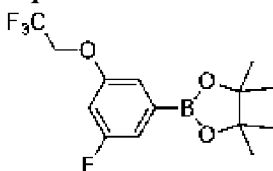
**Промежуточное соединение D-4**

*4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(неопентилокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолан*



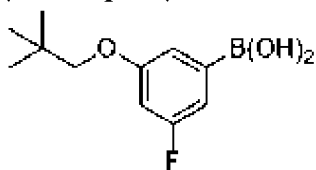
**Промежуточное соединение D-5**

*2-(3-Фтор-5-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*



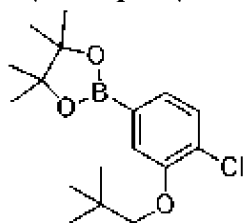
**Промежуточное соединение D-6**

*(3-Фтор-5-(неопентилокси)фенил)бороновая кислота*



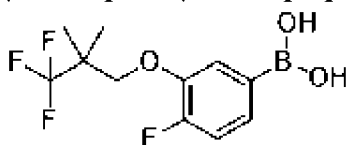
**Промежуточное соединение D-7**

*2-(4-Хлор-3-(неопентилокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*



**Промежуточное соединение D-8**

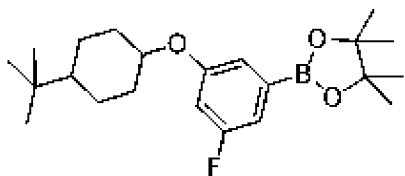
*(4-Фторо-3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)фенил)бороновая кислота*



**Промежуточное соединение D-9**

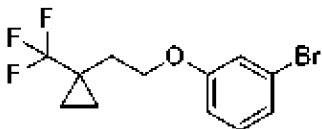
*2-(3-((4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-фторофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан*



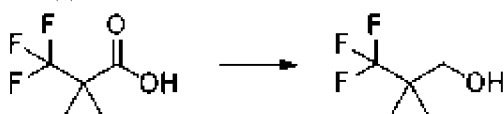


### Промежуточное соединение D-10

#### 1-Бromo-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)бензол



#### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (6,0 г, 38,96 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (35 мл) добавляли комплекс боран-метилсульфида (29,2 мл, 2,0 М раствор в THF, 58,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 18 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (120 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл × 3). Объединенный органический раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и соляным раствором (100 мл). Затем органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (1-(трифторметил)циклопропил)метанола в виде светло-желтого масла (5,11 г).

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  не наблюдалось.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  3,73 (с, 2H), 1,05-1,02 (м, 2H), 0,78 (м, 2H) м. д..

#### Стадия 2.

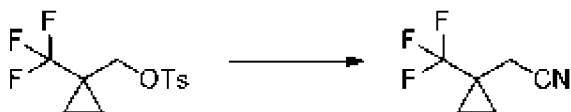


К перемешиваемому раствору (1-(трифторметил)циклопропил)метанола (5,11 г, 38,96 ммоль) в безводном дихлорметане (80 мл) добавляли триэтиламин (16,3 мл, 116,9 ммоль) при 0°С в атмосфере аргона, а затем 4-метилбензолсульфонилхлорид (9,62 г, 50,6 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (436 мг, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (80 мл) и органический слой промывали 2 М HCl (90 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл) и соляным раствором (80 мл). Органический раствор сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, получая (1-(трифторметил)циклопропил)метил-4-метилбензолсульфонат в виде светло-желтого масла (7,30 г, 64% за две стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,08 мин. MS (ESI)  $m/z$  295  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,79 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,12 (м, 2H), 0,84 (м, 2H) м. д..

**Стадия 3.**



Смесь (1-(трифторметил)циклопропил)метил-4-метилбензолсульфоната (3,00 г, 10,2 ммоль), цинида калия (0,995 г, 15,3 ммоль) и 18-краун-6 (4,04 г, 15,3 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 55 °С в течение 18 часов. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл  $\times$  2) и соляным раствором (80 мл). Затем органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетонитрила в виде желтого масла (1,31 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,08 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  2,81 (с, 2H), 1,18 (м, 2H), 0,94 (м, 2H) м. д..

**Стадия 4.**



Смесь 2-(1-(трифторметил)циклопропил)ацетонитрила (1,31 г, 8,79 ммоль) и гидроксида натрия (7,03 г, 176 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 80 °С на 18 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл). рН довели до рН 2,0 с помощью хлористого водорода (4 Н). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты в виде коричневого масла (1,31 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,50 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдалось.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  2,60 (с, 2H), 1,12 (м, 2H), 0,86 (м, 2H) м. д..

**Стадия 5.**



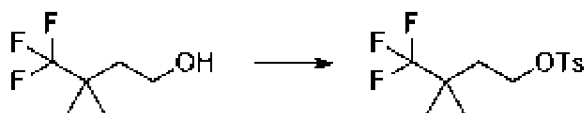
К раствору 2-(1-(трифторметил)циклопропил)уксусной кислоты (1,31 г, 7,79 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) добавляли комплекс боран-метилсульфида (7,8 мл, 2,0 М раствор в THF, 15,6 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 40 °С. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали после охлаждения до комнатной температуры. Фильтрат экстрагировали диэтиловым эфиром (30

мл x 3), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-(трифторметил)циклопропил)этан-1-ола в виде светло-желтого масла (1,21 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,56 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  3,79 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,84 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,98 (м, 2H), 0,67 (м, 2H) м. д..

#### Стадия 6.

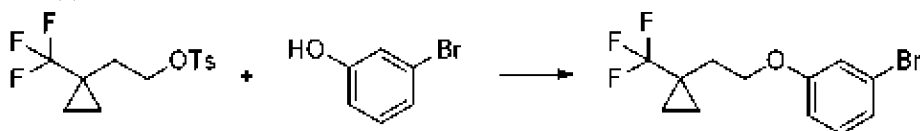


К перемешиваемому раствору 2-(1-(трифторметил)циклопропил)этан-1-ола (0,91 г, неочищенный, 5,9 ммоль) в безводном дихлорметане (12 мл) добавляли триэтиламин (1,79 г, 17,7 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона, затем 4-метилбензолсульфонилхлорид (1,69 г, 8,86 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (72 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 65 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), органический слой промывали 2 М HCl (40 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-(1-(трифторметил)циклопропил)этил-4-метилбензолсульфоната в виде желтого масла (1,26 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,14 мин. MS (ESI)  $m/z$  331  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,79 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,16 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,94 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,97 (м, 2H), 0,65 (м, 2H) м. д..

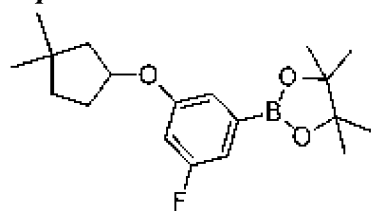
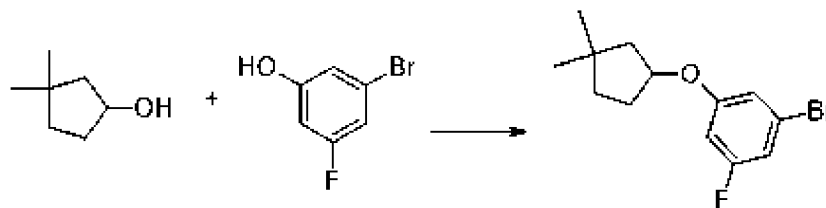
#### Стадия 7



К раствору 2-(1-(трифторметил)циклопропил)этил 4-метилбензолсульфоната (1,26 г, неочищенный, 4,07 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 3-бромфенол (916 мг, 5,3 ммоль) и карбонат цезия (3,98 г, 12,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (120 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл x 2) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 1-бром-3-(2-(1-(трифторметил)циклопропил)этокси)бензола в виде желтого масла (757 мг, выход 36% за 5 стадий).

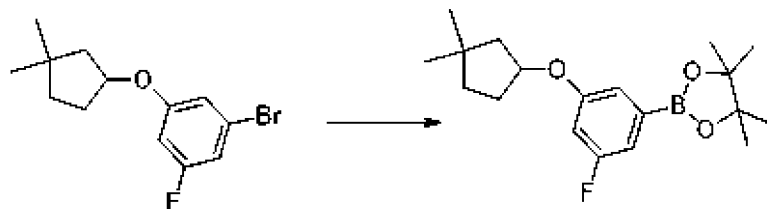
ЖХМС: Время удержания РХ 2,40 мин. MS (ESI)  $m/z$  309  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,16-7,03 (м, 3H), 6,82-6,80 (м, 1H), 4,08 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,03 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,03 (м, 2H), 0,73 (м, 2H) м. д..

**Промежуточное соединение D-11a****2-[3-(3,3-Диметилциклопентокси)-5-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан****Стадия 1.**

К раствору 3-бром-5-фторфенола (836 мг, 4,38 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 3,3-диметилциклопентанол (500 мг, 4,38 ммоль) и трифенилфосфин (1,72 г, 6,57 ммоль), затем диизопропилазодикарбоксилат (1,29 мл, 6,57 ммоль) в атмосфере аргона при 0 °С. Полученная смесь подвергалась реакции при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали FCC (PE=100%), получая желаемое соединение, 1-бром-3-(3,3-диметилциклопентокси)-5-фторбензол (890 мг, 71%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,67 мин. MS (ESI)  $m/z$  287  $[M+H]^+$ .

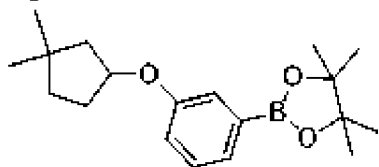
**Стадия 2.**

К раствору 1-бром-3-(3,3-диметилциклопентокси)-5-фтор-бензола (480 мг, 1,67 ммоль), бис(пинаколато)дибора (509 г, 2,01 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (62 мг, кат.) и ацетат калия (491 мг, 5,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали AcOEt (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью FCC (PE/EA=10/1) с получением желаемого соединения, 2-[3-(3,3-диметилциклопентокси)-5-фтор-фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (730 мг, 71%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,12-7,01 (м, 2H), 6,66 (дт, J=10.9, 2,4 Гц, 1H), 4,82 (тт, J=6,9, 3,6 Гц, 1H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,90 (дд, J=13.8, 6,9 Гц, 2H), 1,69 (дт, J=10.1, 6,7 Гц, 2H), 1,53-1,41 (м, 1H), 1,35 (с, 12H), 1,14 (с, 3H), 1,05 (с, 3H) м. д..

**Промежуточное соединение D-11b**

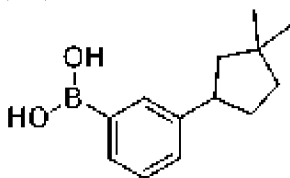
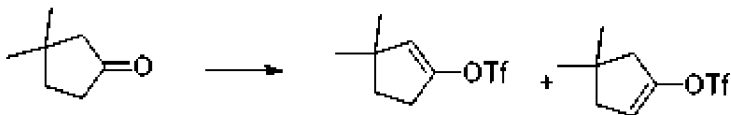
**2-(3-((3,3-Диметилциклопентил)окси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



**Промежуточное Соединение D-11b** получали, существенным образом так же, как и **Промежуточное соединение D-11a**.

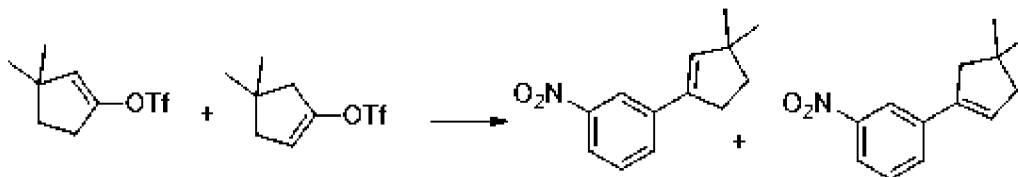
**Промежуточное соединение D-12**

**(3-(3,3-Диметилциклопентил)фенил)бороновая кислота**

**Стадия 1.**

Раствор диизопропиламина (5,2 г, 51,4 ммоль) в безводном THF (40 мл) в атмосфере аргона охлаждали до 0 °С, добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 18,8 мл, 47,1 ммоль) и раствор перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, а затем охлаждали до -78 °С. Добавляли раствор 3,3-диметилциклопентанона (7,37 г, 40 ммоль) в безводном THF (40 мл) и смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 часов. Добавляли раствор PhNTf<sub>2</sub> (16,80 г, 47,1 ммоль) в безводном THF (80 мл), смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали, получая смесь 3,3-диметилциклопент-1-ен-1-илтрифторметансульфоната и 4,4-диметилциклопент-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (8,00 г, 76,6%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,56-5,49 (м, 1H), 2,66-2,62 (м, 1H), 2,42-2,40 (м, 1H), 2,23-2,21 (м, 1H), 1,85 (т, J=8,1 Гц, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,14 (с, 3H) м. д..

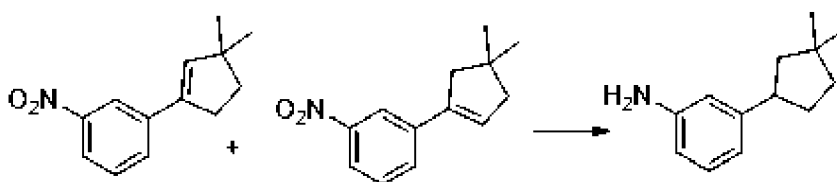
**Стадия 2.**

К раствору 3,3-диметилциклопент-1-ен-1-илтрифторметансульфоната в толуоле/EtOH/воде (60 мл/30 мл/15 мл) добавляли 4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил трифторметансульфонат (2,00 г, 8,18 ммоль), (3-нитрофенил)бороновую кислоту (1,71 г, 10,2 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (236 мг, 0,205 ммоль) и карбонат натрия

(2,60 г, 24,6 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали. Остаток помещали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE) с получением 1-(3,3-диметилциклопент-1-ен-1-ил)-3-нитробензола и 1-(4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил)-3-нитробензола (1,30 г, 73,1%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,23-8,20 (м, 1Н), 8,06-8,03 (м, 1Н), 7,72-7,69 (м, 1Н), 7,48 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 6,24-6,14 (м, 1Н), 2,80-2,76 (м, 1Н), 2,57-2,55 (м, 1Н), 2,40-2,39 (м, 1Н), 1,89 (т, *J*=7,2 Гц, 1Н), 1,19 (с, 3Н), 1,16 (с, 3Н) м. д..

### Стадия 3.

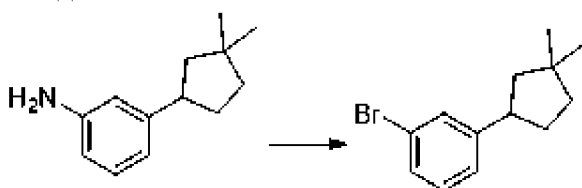


К раствору 1-(3,3-диметилциклопент-1-ен-1-ил)-3-нитробензола и 1-(4,4-диметилциклопент-1-ен-1-ил)-3-нитробензола (1,30 г, 6,00 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 10 мас. % Pd/C (130 мг) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Колбу продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3-(3,3-диметилциклопентил)анилина (700 мг, 62%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,953 мин. MS (ESI) *m/z* 190 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,09 (т, *J*=7,6 Гц, 1Н), 6,67 (д, *J*=7,6 Гц, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 6,52-6,49 (м, 1Н), 3,59 (шир., 2Н), 3,14-3,09 (м, 1Н), 2,10-2,06 (м, 1Н), 1,85-1,47 (м, 5Н), 1,16 (с, 3Н), 1,14 (с, 3Н) м. д..

### Стадия 4.

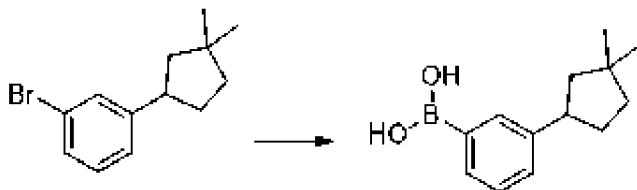


К раствору 3-(3,3-диметилциклопентил)анилина (700 мг, 3,33 ммоль) в безводном MeCN (20 мл) добавляли CuBr<sub>2</sub> (445 мг, 2,00 ммоль) и трет-бутилнитрит (343 мг, 3,33 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 мин. Аликвота, проверенная анализом ЖХМС, показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили добавлением воды (80 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=50/1) с получением желаемого соединения 1-бром-3-(3,3-диметилциклопентил)бензола (478 мг, 53,9%) в виде желтого

масла.

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  7,41-7,13 (м, 4H), 3,57-3,12 (м, 1H), 2,17-1,50 (м, 6H), 1,12 (с, 3H), 1,10 (с, 3H) м. д..

#### Стадия 5.

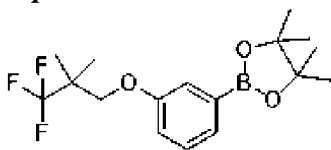


К охлажденному и перемешиваемому раствору 1-бром-3-(3,3-диметилциклопентил)бензола (470 мг, 1,67 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли *n*-бутиллитий (1,34 мл, 3,34 ммоль, 2,5 М раствор в гексанах) по каплям при  $-78$  °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при  $-78$  °С в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли триметилборат (347 мг, 3,34 ммоль) при  $-78$ °С. Полученную смесь перемешивали при  $-78$  °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. К этому раствору добавляли соляную кислоту (6,0 N, 5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (3-(3,3-диметилциклопентил)фенил)бороновой кислоты (400 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  7,68-7,23 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,07-1,30 (м, 6H), 1,16 (с, 3H), 1,14 (с, 3H) м. д..

#### Промежуточное соединение D-13

**4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолан**



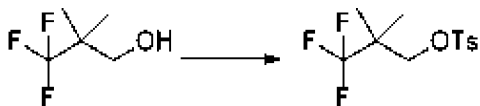
#### Стадия 1.



К охлажденному перемешиваемому раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановой кислоты (10,0 г, 64,1 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (150 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (4,87 г, 128 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакцию гасили H<sub>2</sub>O (5 мл), NaOH (15%, 5 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола

(8,40 г, 92,3%) в виде желтого масла.

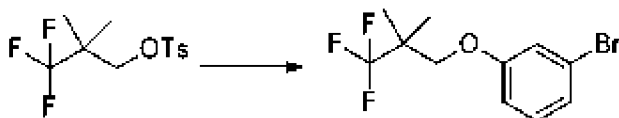
**Стадия 2.**



К раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола (8,4 г, 59,1 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (100 мл) добавляли NaOH (4,73 г, 118 ммоль), а затем 4-метилбензолсульфонилхлорид (12,4 г, 65,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре в течение ночи. Два слоя разделяли и органический слой промывали водой (120 мл × 3) и NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органический раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя PE:EA (5:1) в качестве элюента, с получением 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил-4-метилбензолсульфоната (12,6 г, выход 71,9%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,130 мин. MS (ESI) *m/z* 297 [M+H]<sup>+</sup>.

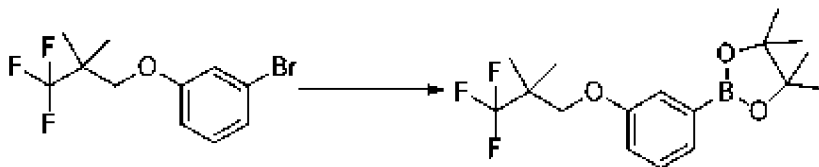
**Стадия 3.**



К раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил 4-метилбензолсульфоната (6,00 г, 20,2 ммоль) в DMSO (60 мл) добавляли 3-бромфенол (3,50 г, 20,2 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,8 г, 60,7 ммоль). Смесь нагревали при перемешивании при 130 °С в течение ночи. По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EA (100 мл). Органический раствор промывали H<sub>2</sub>O (100 мл × 3). Органический раствор концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя PE в качестве элюента, с получением 1-бром-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)бензола (4,20 г, 69,8%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,337 мин. MS (ESI) *m/z*: не наблюдается.

**Стадия 4.**



К раствору 1-бром-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)бензола (4 г, 13,5 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (5,13 г, 20,2 ммоль), CH<sub>3</sub>COOK (3,30 г, 33,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (985 мг, 1,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью SGC (PE:EA=10:1) с получением 4,4,5,5-тетрамethyl-2-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)-1,3,2-диоксаборолана

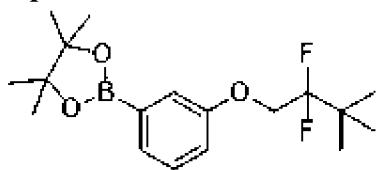
(2,93 г, выход 63,2%) в виде желтого масла.



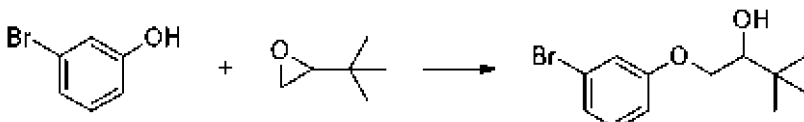
ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,539 мин. MS (ESI)  $m/z$  345  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение D-14

**2-(3-(2,2-Дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



#### Стадия 1.

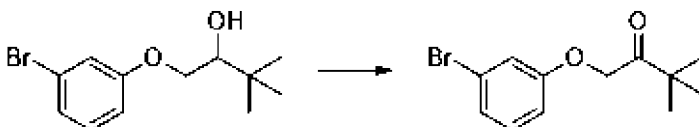


К раствору 3-бромфенола (1,9 г, 11,0 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 2-(трет-бутил)оксиран (1,65 г, 16,5 ммоль) и карбонат цезия (7,16 г, 22,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органический раствор промывали соляным раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (9% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-бромфеноксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола в виде бесцветного масла (2,46 г, выход 82%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,24 мин. MS (ESI)  $m/z$  275  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ НМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,17-7,06 (м, 3 Н), 6,87-6,84 (м, 1 Н), 4,10-4,07 (м, 1 Н), 3,85 (т,  $J=9,2$  Гц, 1 Н) 3,69-3,66 (м, 1 Н), 2,36 (д,  $J=3,2$  Гц, 1 Н), 1,01 (с, 9 Н) м. д..

#### Стадия 2.



К раствору 1-(3-бромфеноксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола (2,46 г, 9,01 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли (1,1-диацетокси-3-оксо-1-лямбда5,2 -бензиодоксол-1-ил)ацетат (5,73 г, 13,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-бромфеноксифенил)-3,3-диметилбутан-2-она в виде бесцветного масла (2,18 г, выход 89%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,18 мин. MS (ESI)  $m/z$  273  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ НМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,16-7,10 (м, 2 Н), 7,02 (с, 1 Н), 6,81 (д,  $J=7,2$  Гц, 1 Н), 4,85 (с, 2 Н), 1,25 (с, 9 Н) м. д..

#### Стадия 3.

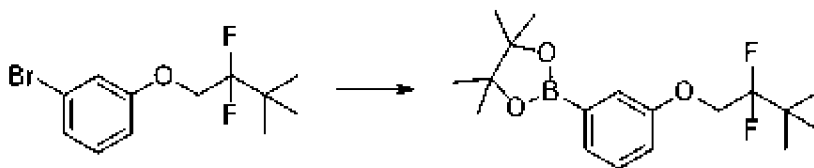


К раствору 1-(3-бромфенокси)-3,3-диметилбутан-2-она (2,18 г, 8,04 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) добавляли N-этил-N-(трифтор-лямбда-4-сульфанил)этанамин (5,18 г, 32,2 ммоль) по каплям при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. После прекращения выделения CO<sub>2</sub> раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 1-бром-3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)бензола в виде бесцветного масла (1,56 г, выход 66%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,35 мин. MS (ESI) *m/z* не наблюдается.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,18-7,10 (м, 3 Н), 6,88 (м, 1 Н), 4,23 (т, *J*=13.2 Гц, 2 Н), 1,14 (с, 9 Н) м. д..

#### Стадия 4.

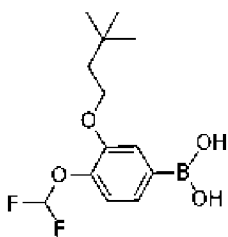
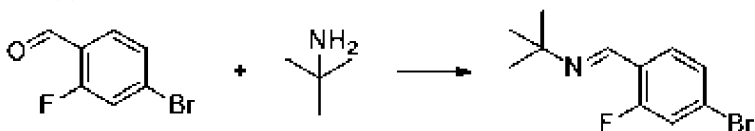


К раствору 1-бром-3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)бензола (1,56 г, 5,32 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (20,0 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,03 г, 7,99 ммоль), ацетат калия (1,56 г, 15,96 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (389 мг, 0,532 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, разбавляли водой (120 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (3% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде бесцветного масла (1,34 г, выход 74%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,42 мин. MS (ESI) *m/z* 340 [M+H]<sup>+</sup>.

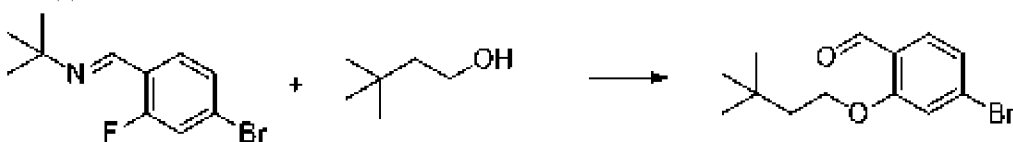
#### Промежуточное соединение D-15

**2-(4-(Дифторметокси)-3-(3,3-диметилбутоксид)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

**Стадия 1.**

К раствору 4-бром-2-фторбензальдегида (8,0 г, 39,4 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли 2-метилпропан-2-амин (14,4 г, 197 ммоль) и сульфат магния (33,2 г, 276 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 43 часов. Раствор фильтровали и концентрировали с получением (E)-1-(4-бром-2-фторфенил)-N-(трет-бутил)метанимина в виде желтого масла (10,2 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,04 мин. MS (ESI)  $m/z$  258 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

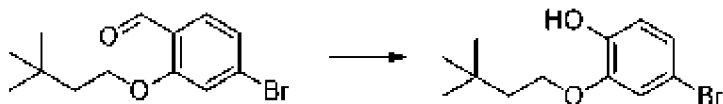
К суспензии гидроксида натрия (60 мас.% в минеральном масле, 4,74 г, 119 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли раствор 3,3-диметилбутан-1-ола (4,84 г, 47,4 ммоль) в DMF (30 мл) по каплям при 0 °С в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор (E)-1-(4-бром-2-фторфенил)-N-(трет-бутил)метанимина (10,2 г, 39,5 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли по каплям при 0 °С. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой (30 мл) при 0 °С, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), рассолом (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета, которое обрабатывали тетрагидрофураном (50 мл), водой (50 мл) и уксусной кислотой (12 мл). Через 18 часов этот раствор подщелачивали насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (4% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-бром-2-(3,3-диметилбutoкси)бензальдегида в виде белого твердого вещества (9,54 г, выход 85% за 2 стадии).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,56 мин. MS (ESI)  $m/z$  287 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10.4 (с, 1 H), 7,70-7,68 (м, 1 H), 7,17-7,15 (м, 2 H),

4,13 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 Н), 1,80 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 Н), 1,02 (с, 9 Н) м. д..

**Стадия 3.**

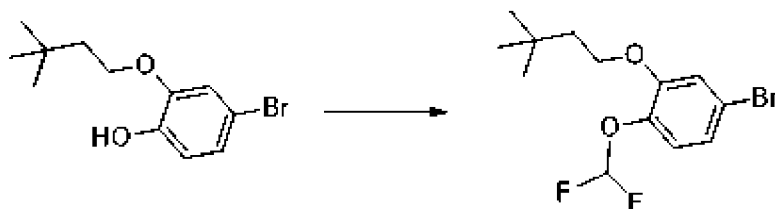


К раствору 4-бром-2-(3,3-диметилбутокс)бензальдегида (6,9 г, 24,2 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли 3-хлорбензолкарбоновую кислоту (85 мас.%, 7,37 г, 36,3 ммоль). После 15-часового перемешивания добавляли насыщенный водный раствор сульфита натрия при 0°C и раствор перемешивали до тех пор, пока водный раствор не становился негативом на бумажной подложке KI. Затем водный раствор экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), концентрировали и обрабатывали метанолом (40 мл) и 1N раствором гидроксида натрия (70 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 1 М раствором бисульфата калия (рН около 4), затем экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (4% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-бром-2-(3,3-диметилбутокс)фенола в виде желтого масла (5,77 г, выход 87%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,34 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  6,98-6,96 (м, 2 Н), 6,79 (д,  $J=8,8$  Гц, 1 Н), 5,57 (с, 1 Н), 4,07 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 Н), 1,75 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 Н), 1,00 (с, 9 Н) м. д..

**Стадия 4.**

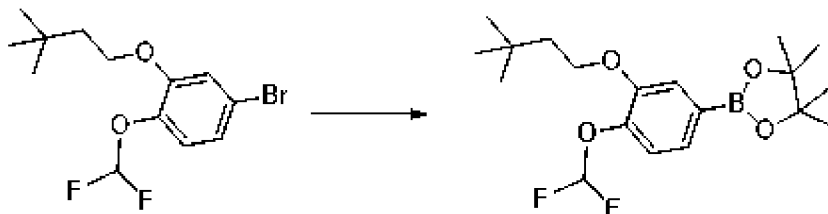


К раствору 4-бром-2-(3,3-диметилбутокс)фенола (1,25 г, 4,58 ммоль) в MeCN (27 мл) добавляли раствор KOH (5,0 г, 89,1 ммоль) в H<sub>2</sub>O (27 мл). Смесь немедленно охлаждали на бане при -78 °C и добавляли диэтил (бромдифторметил)фосфонат (2,44 г, 9,15 ммоль). Колбу закрывали и охлаждающую баню удаляли. Смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали 1M NaOH, H<sub>2</sub>O и соляным раствором, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC (100% PE) с получением 4-бром-1-(дифторметокси)-2-(3,3-диметилбутокс)бензола (1,30 г, 87,9%) в виде бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  7,10-7,05 (м, 3Н), 6,71-6,34 (т, 1Н), 4,08-4,05 (м, 2Н), 1,80-1,76 (м, 2Н), 1,02 (с, 9Н) м. д..

$^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  -81.709 м. д..

**Стадия 5.**

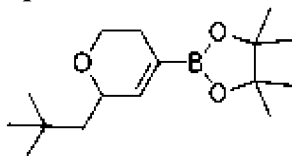


К раствору 4-бром-1-(дифторметокси)-2-(3,3-диметилбутоксид)бензола (800 мг, 2,48 ммоль) в 25 мл диоксана добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,26 г, 4,95 ммоль), KOAc (729 мг, 7,43 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (90,5 мг, 0,124 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в атмосфере аргона в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 2-(4-(дифторметокси)-3-(3,3-диметилбутоксид)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (917 мг, 100% выход) в виде коричневого масла.

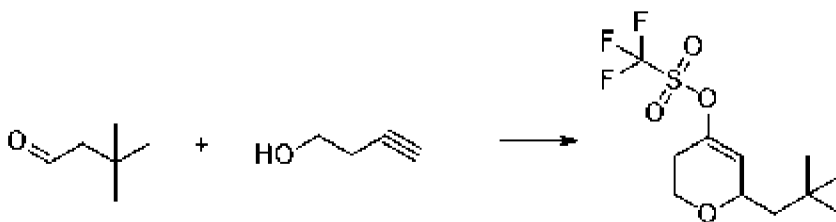
ЖХМС: Время удержания РХ 1,955 мин. MS (ESI)  $m/z$  371.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение D-16**

**4,4,5,5-Тетраметил-2-(6-неопентил-3,6-дигидро-2H-пирин-4-ил)-1,3,2-диоксаборолан**

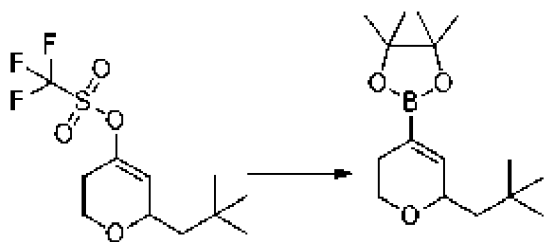


**Стадия 1.**



К перемешиваемому раствору 3,3-диметилбутаналь (1,0 г, 9,98 ммоль) в сухом дихлорметане (50,0 мл) по каплям добавляли трифлюорометансульфонат (1,8 г, 12,0 ммоль), а затем бут-3-ин-1-ол (1,05 г, 15,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакцию смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Затем экстрагировали DCM (80 мл × 2). Органический слой промывали рассолом и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем органику концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (PE:EA=10:1) с получением 6-неопентил-3,6-дигидро-2H-пирин-4-илтрифторметансульфоната (1,70 г, 56,3%) в виде желтого масла.

**Стадия 2.**

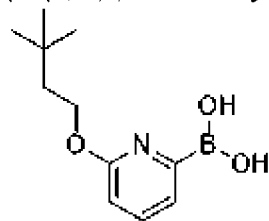


Реакционную смесь 6-неопентил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-илтрифторметансульфоната (1,7 г, 5,62 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,14 г, 8,44 ммоль),  $\text{CH}_3\text{COOK}$  (1,10 г, 11,2 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (411 мг, 0,562 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{Ar}$  в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(6-неопентил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,2-диоксаборолана.

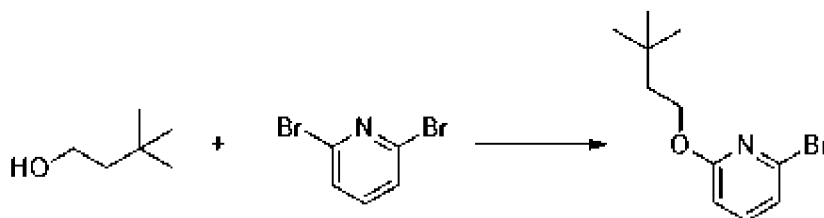
ЖХМС: Время удержания РХ 2,50 мин. MS (ESI)  $m/z$  281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение D-17

*(6-(3,3-Диметилбутоксипиридин-2-ил)бороновая кислота*



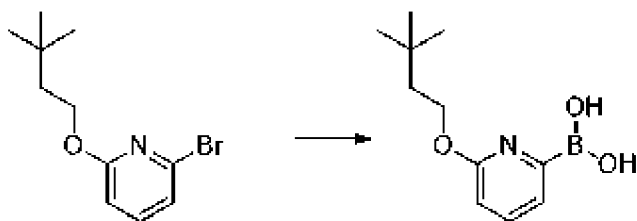
### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору 3,3-диметилбутан-1-ола (500 мг, 4,89 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли  $\text{NaN}$  (293,58 мг, 7,34 ммоль, 60%) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часов. К реакционной смеси добавляли 2,6-дибромпиридин (1,16 г, 4,89 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EA (20 мл) и промывали водой (10 мл  $\times$  2). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением 2-бром-6-(3,3-диметилбутоксипиридина (1,8 г, 71% две партии) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  260  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Стадия 2.

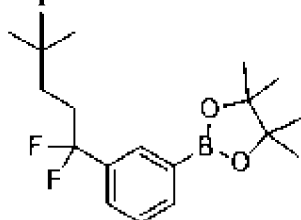


К перемешиваемому раствору 2-бром-6-(3,3-диметилбутоксипиридина (0,5 г, 1,93 ммоль) в THF (6 мл) добавляли *n*-бутиллитий (1,42 мл, 2,9 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . C:\Program Files\Dict\7.0.1.0214\resultui\dict\result.html. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем добавляли триизопропилборат (436,3 мг, 2,32 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 13 часов. TLC (PE/EA=8/1) показала, что исходный материал израсходован. К смеси добавляли MeOH (3 мл) и доводили pH до 3 с помощью HCl (2M), выпаривали для удаления органического растворителя, доводили pH до 7 с помощью  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали EA (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток суспендировали в полиэтилене (10 мл) и фильтровали, получая 6-(3,3-диметилбутоксипиридин-2-ил)бороновую кислоту (0,20 г, 46,29%) в виде твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d*)  $\delta$  8,19 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,46 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,97-1,81 (м, 2H), 1,06 (с, 9H) м. д..

### Промежуточное соединение D-18

**2-(3-(1,1-Дифтор-4,4-диметилпентил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

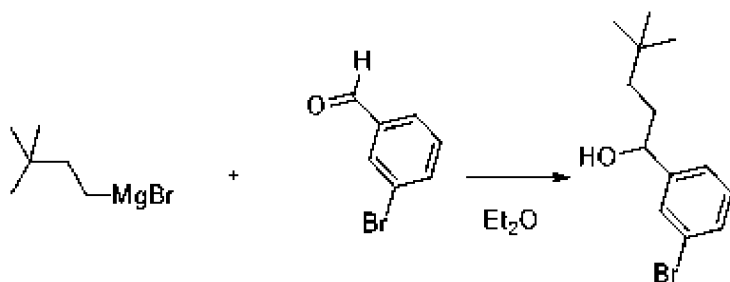


### Стадия 1.



Магниевую стружку (2,10 г, 86,42 ммоль) сначала загружали в 60 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . На кончик шпателя добавляли йод и медленно добавляли раствор (17,500 г, 106 ммоль) 1-бром-3,3-диметилбутана в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор (3,3-диметилбутил)бромид магния использовали непосредственно на следующей стадии.

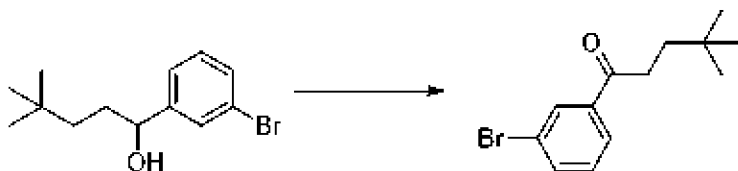
### Стадия 2.



К раствору 3-бромбензальдегида (5,42 г, 29,3 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (30 мл) добавляли бромид (3,3-диметилбутил)магния (70 мл, 86,42 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали DCM (30 мл × 2). Экстракты промывали рассолом (20 мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Фильтрат 1-(3-бромфенил)-4,4-диметилпентан-1-ола использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,34 мин. MS (ESI) *m/z* 272 [M+H]<sup>+</sup>.

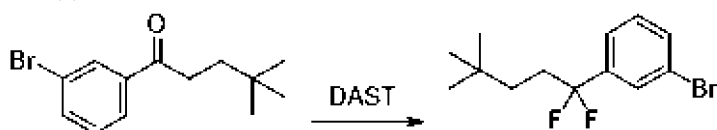
### Стадия 3.



К перемешиваемому раствору 1-(3-бромфенил)-4,4-диметилпентан-1-ола (7,95 г, 29,3 ммоль) в сухом DCM (150 мл) добавляли PCC (17,60 г, 81,7 ммоль) при 0°C под азотом в течение 2 часов. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=98/2) с получением 1-(3-бромфенил)-4,4-диметилпентан-1-она (6,95 г, три стадии 88,1%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,33 мин. MS (ESI) *m/z* 271 [M+H]<sup>+</sup>.

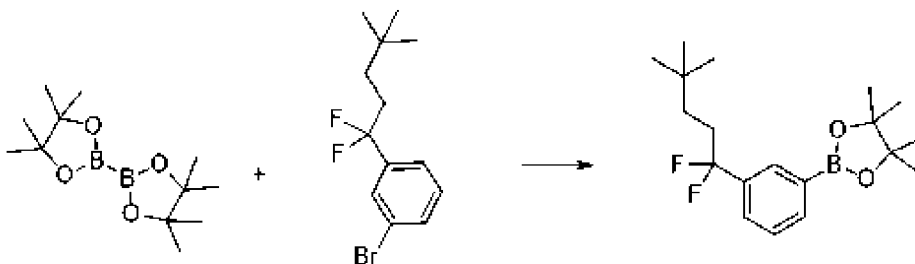
### Стадия 4.



К перемешиваемому раствору 1-(3-бромфенил)-4,4-диметилпентан-1-она (1,74 г, 6,84 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DAST (4,50 г, 27,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 86 °C в течение 14 часов. Смесь выливали в ледяную воду. Водный слой доводили до pH 8. Затем водный слой экстрагировали EA. Затем органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (PE) с получением 1-бром-3-(1,1-дифтор-4,4-диметилпентил)бензола (1,59 г, 79,9%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,64 (с, 1H), 7,58 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,32 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 2H), 0,90 (с, 9H) м. д..



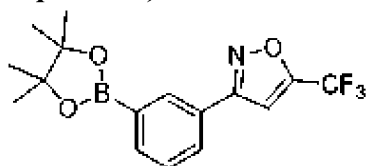
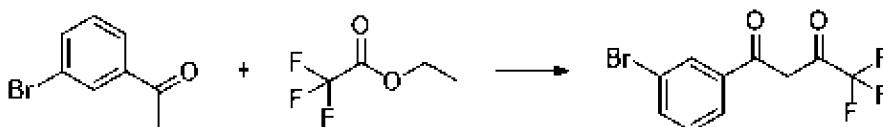
**Стадия 5.**

Смесь 1-бром-3-(1,1-дифтор-4,4-диметилпентил)бензола (266 мг, 0,913 ммоль), АсОК (270 мг, 2,75 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (255 мг, 1,0 ммоль), трициклогексилфосфан (27 мг, 0,096 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (84 мг, 0,092 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) под защитой  $\text{N}_2$  перемешивали при 85 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, получая 2-(3-(1,1-дифтор-4,4-диметилпентил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (235 мг, 100%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,19 мин. MS (ESI)  $m/z$  256.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение D-19**

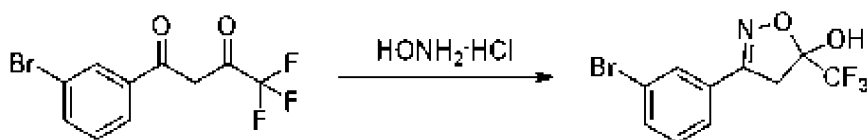
**3-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)изоксазол**

**Стадия 1.**

Натрий (347 мг, 15,1 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) в инертных условиях. К этому раствору добавляли раствор этилового эфира 2,2,2-трифторацетата (2,86 г, 20,1 ммоль) в этаноле (10 мл), а затем раствор 1-(3-бромфенил)этанона (2,00 г, 10,0 ммоль) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 85 °С в течение ночи. После завершения реакции реакцию гасили водн.  $\text{HCl}$  (1 N) (30 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл) и промывали соляным раствором (50 мл  $\times$  2). Раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (15% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(3-бромфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона (4,12 г) в виде красного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,18 мин. MS (ESI)  $m/z$  297  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

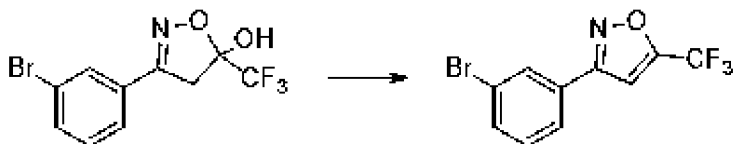
**Стадия 2.**



К раствору гидрохлорида гидроксилamina (236 мг, 3,39 ммоль) в водн. NaOH (142 мг, 3,56 ммоль) добавляли 1-(3-бромфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион (1 г, 3,39 ммоль) при 20-30 °С в течение 1 часа. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду со льдом (50 мл). Осадок отфильтровывали. Раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(3-бромфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ол (810 мг).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,02 мин. MS (ESI) *m/z* 311 [M+H]<sup>+</sup>.

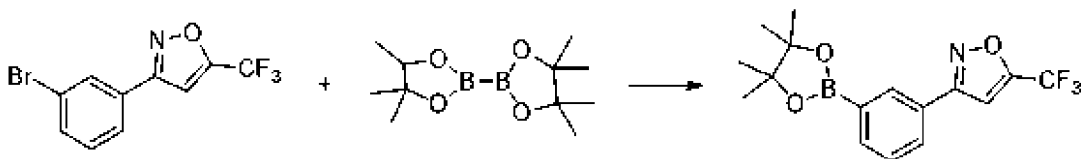
### Стадия 3.



Раствор 3-(3-бромфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ола (810 мг, 3,36 ммоль) в трифторуксусной кислоте (20 мл) кипятили с обратным холодильником при 80 °С в течение ночи. После завершения реакции реакцию гасили водн. NaHCO<sub>3</sub> (40 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл). Затем органический раствор промывали водой (30 мл). Раствор сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (11% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта (190 мг).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,54 мин. MS (ESI) *m/z* не наблюдается.

### Стадия 4.

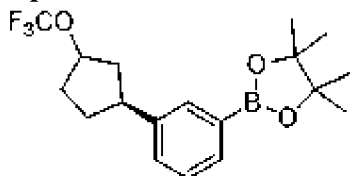


Смесь 3-(3-бромфенил)-5-(трифторметил)изоксазола (200 мг, 0,685 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (174 мг, 0,685 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25,1 мг, 0,034 ммоль) и ацетата калия (134 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 80 °С в атмосфере азота в течение ночи. После завершения реакции смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический раствор промывали водой (25 мл) и соляным раствором (25 мл). Раствор сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)изоксазола в виде коричневого масла.

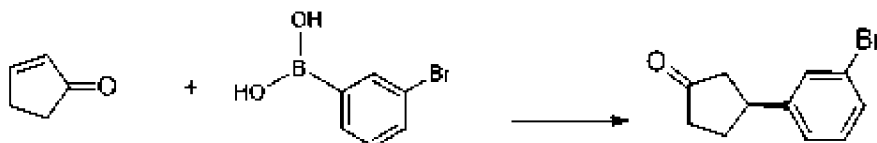
ЖХМС: Время удержания РХ 1,59 мин. MS (ESI)  $m/z$  340  $[M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение D-20

**4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан**



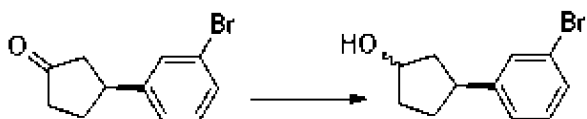
#### Стадия 1.



К смеси 6,84 г (34,2 ммоль) (3-бромфенил)бороновой кислоты, 188,6 мг (0,74 ммоль) ацетилацетонатобис(этилен)родия (I) и 455 мг (0,74 ммоль) S-BINAP в 40 мл диоксана и 4 мл  $H_2O$  в атмосфере азота добавляли 2,0 г (24,4 ммоль) циклопент-2-ен-1-она. После кипячения с обратным холодильником в течение 5,0 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток распределяли между 100 мл EtOAc и 100 мл 1 N  $NaHCO_3$ . После разделения фаз органический слой промывали 100 мл солевого раствора, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=5/1) с получением 4,70 г (S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,14 мин. MS (ESI)  $m/z$  241  $[M+H]^+$ .

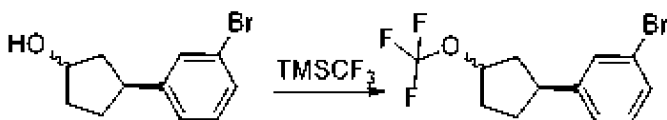
#### Стадия 2.



Раствор (S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она (4,58 г, 19,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40,0 мл) охлаждали до  $-78^\circ C$  и добавляли DIBAL (1M в толуоле) (76,7 мл) при той же температуре в атмосфере аргона. Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (80 мл), перемешивали еще 1 ч и смесь фильтровали через целитовую пробку. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с обращенной фазой для мгновенного испарения с получением (3S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола (3,25 г, 70,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,05 мин. MS (ESI)  $m/z$  225  $[M-H_2O]^+$ .

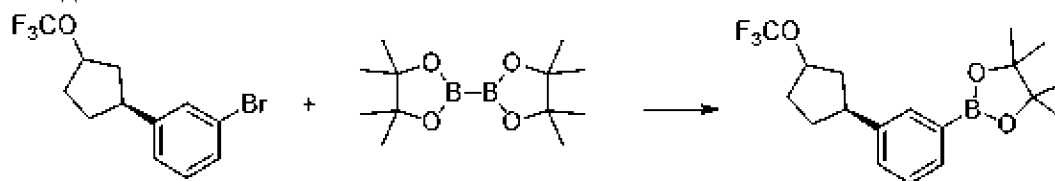
#### Стадия 3.



В колбу загружали AgOTf (3,20 г, 12,4 ммоль), Select-F® (2,20 г, 6,22 ммоль), KF (964 мг, 16,6 ммоль) и (3S)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ол (1,0 г, 4,15 ммоль) продували аргоном, затем добавляли EtOAc (20 мл), затем TMSCF<sub>3</sub> (1,77 г, 12,4 ммоль), 2-фторпиридин (1,21 г, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100% PE) с получением 1-бром-3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола (402 мг, 31,4%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,36 (дд, *J*=16.2, 9,0 Гц, 2H), 7,16 (дд, *J*=15.8, 6,8 Гц, 2H), 4,85 (д, *J*=28.0 Гц, 1H), 3,39-2,95 (м, 1H), 2,61-2,21 (м, 2H), 2,16-1,59 (м, 5H) м. д..

#### Стадия 4.

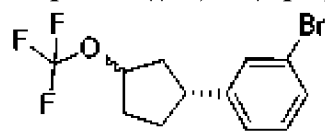


К реакционной смеси 1-бром-3-[(1S)-3-(трифторметокси)циклопентил]бензола (1,0 г, 3,23 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолан (1,38 г, 4,85 ммоль), KOAc (793 мг, 8,09 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70,9 мг, 9,70×10<sup>-5</sup> моль) и перемешивали при 90 °С в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь концентрировали и экстрагировали EA (10 мл×3), органическую фазу промывали рассолом (20 мл), органическую фазу концентрировали и очищали с помощью SGC (PE:EA=10:1), получая 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-[(1S)-3-(трифторметокси)циклопентил]фенил]-1,3,2-диоксаборолан (720 мг, выход 62,5%) в виде легкого масла.

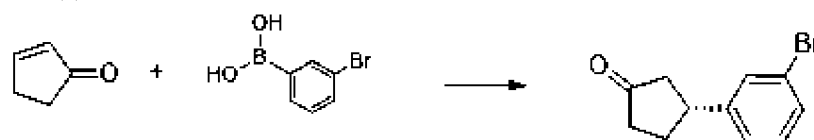
ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,41, MS (ESI): *m/z* 357 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение D-21

##### 1-Бром-3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензол



#### Стадия 1.



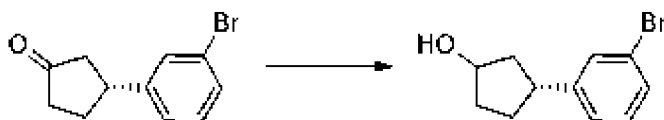
Циклопент-2-ен-1-он (1,0 г, 12,2 ммоль) добавляли к смеси (3-бромфенил)бороновой кислоты (2,94 г, 14,6 ммоль), ацетилацетонатобис(этилен)родия(I) (189 мг, 0,731 ммоль) и (R)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (758 мг, 1,22 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2,0 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 5,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли

насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением (R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она в виде светло-желтого масла (2,55 г, выход 88%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,00 мин. MS (ESI)  $m/z$  239 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,40-7,37 (м, 2 H), 7,23-7,17 (м, 2 H), 3,43-3,35 (м, 1 H), 2,70-2,63 (м, 1 H), 2,51-2,41 (м, 2 H), 2,35-2,26 (м, 2 H), 2,02-1,92 (м, 1H) м. д.

### Стадия 2.

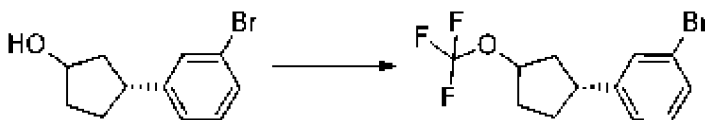


Гидрид диизобутилалюминия (6,3 мл, 1 М раствор в толуоле, 6,3 ммоль) добавляли к раствору (R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она (1,0 г, 4,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10,0 мл) при -78 °С в атмосфере аргона полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2,0 часов. Реакцию гасили, добавляя по каплям метанол (5,0 мл) при -78 °С. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищают хроматографией на силикагеле (30% этилацетат в петролейный эфир) с получением (3R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола в виде бесцветного масла (798 мг, выход 79%).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,97 мин. MS (ESI)  $m/z$  223 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,44-7,37 (м, 1 H), 7,33-7,30 (м, 1 H), 7,23-7,14 (м, 2 H), 4,55-4,43 (м, 1 H), 3,41-2,97 (м, 1 H), 2,49-2,07 (м, 2 H), 1,95-1,79 (м, 2 H), 1,74-1,58 (м, 2 H) м. д.

### Стадия 3.



(Трифторметил)триметилсилан (1,41 г, 9,93 ммоль) добавляли к смеси (3R)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола (798 мг, 3,31 ммоль), трифторметансульфоната серебра (2,55 г, 9,93 ммоль), 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторбората) (1,758 г, 4,97 ммоль) и фторида калия (0,768 г, 13,24 ммоль) в этилацетате (15,0 мл) при атмосфере аргона при комнатной температуре, затем 2-фторпиридин (0,963 г, 9,93 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 94 часов. Фильтрат фильтровали через слой целита,

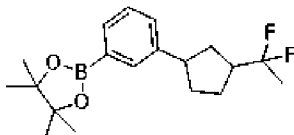
фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (100% петролейный эфир) с получением 1-бром-3-(((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола в виде бесцветного масла (468 мг, выход 46%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,74 мин. MS (ESI) не наблюдается.

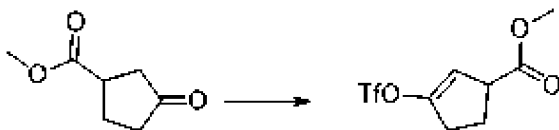
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,40-7,33 (м, 2 H), 7,19-7,13 (м, 2 H), 4,90-4,79 (м, 1 H), 3,37-2,98 (м, 1 H), 2,59-2,32 (м, 1 H), 2,29-1,63 (м, 5 H) м. д..

### Промежуточное соединение D-22

#### 2-(3-(3-(1,1-Дифторэтил)циклопентил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



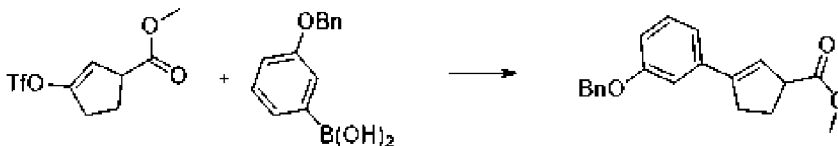
#### Стадия 1.



К раствору метил-3-оксоциклопентан-1-карбоксилата (2,56 г, 18,0 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли DIEA (9,35 г, 72,3 ммоль) при комнатной температуре, а затем  $\text{Tf}_2\text{O}$  (12,80 г, 45,4 ммоль) при комнатной температуре  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Экстракты промывали водой (100 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-2-ен-1-карбоксилата (4,93 г, 100%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  5,74-5,61 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,82-3,62 (м, 1H), 3,35-2,96 (м, 1H), 2,87-2,64 (м, 2H), 2,37-2,30 (м, 1H) м. д..

#### Стадия 2.



К раствору метил 3-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-2-ен-1-карбоксилата (4930 мг, 18,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле / $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл, объем/объем=5/1) добавляли 3-(бензилокси)фенилбороновую кислоту (4,18 г, 18,3 ммоль),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (520 мг, 0,45 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (4,57 г, 54,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали водой (200 мл) и соляным раствором (200 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали

хроматографией на силикагеле (PE/EA=10:1) с получением метил-3-(3-(бензилокси)фенил)циклопент-2-ен-1-карбоксилата (2,63 г; 47,5% в две стадии) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI)  $m/z$  309 [M+H]<sup>+</sup>.

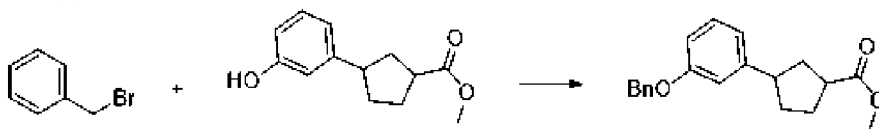
**Стадия 3.**



К раствору метил-3-(3-(бензилокси)фенил)циклопент-2-ен-1-карбоксилата (2,63 г, 8,53 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли Pd/C (1210 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целитовую пробку. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением метил-3-(3-гидроксифенил)циклопентан-1-карбоксилата (1,45 г, 77,2%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,54 мин. MS (ESI)  $m/z$  221 [M+H]<sup>+</sup>.

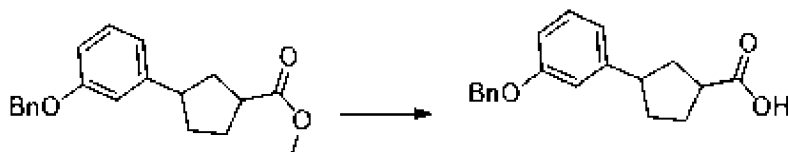
**Стадия 4.**



К раствору метил-3-(3-гидроксифенил)циклопентан-1-карбоксилата (1,45 г, 6,58 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли (бромметил)бензол (2220 мг, 12,98 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2735 мг, 19,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением метил-3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентан-1-карбоксилата (2,04 г, 100%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,26 мин. MS (ESI)  $m/z$  333 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Стадия 5.**

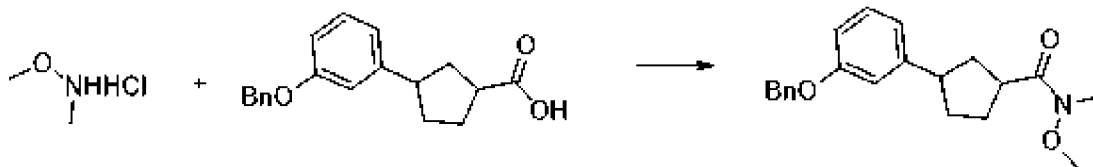


К перемешиваемому раствору метил-3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентан-1-карбоксилата (2,04 г, 6,57 ммоль) в THF (8 мл), MeOH (4 мл) и воде (0,75 мл), LiOH·H<sub>2</sub>O (2060 мг, 49,05 ммоль) медленно добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К раствору добавляли соляную кислоту (2 N) до pH 4. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2),

промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. Фильтрат концентрировали при восстановлении и получали 3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентан-1-карбоновую кислоту (2,17 г, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,38 мин. MS (ESI)  $m/z$  297  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

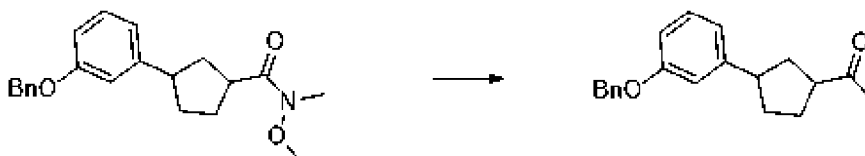
#### Стадия 6.



К раствору 3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (2175 мг, 7,34 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли HATU (5580 мг, 14,68 ммоль), гидроклорид N, O-диметилгидроксиламина (1,08 г, 11,12 ммоль) и DIEA (2850 мг, 22,05 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Экстракты промывали водой (100 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением 3-(3-(бензилокси)фенил)-N-метокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамид (2,19 г, 88%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,16 мин. MS (ESI)  $m/z$  340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

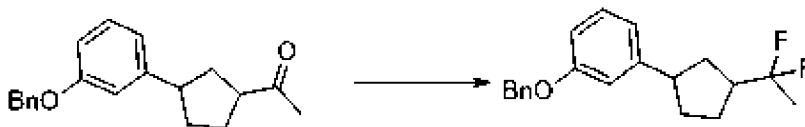
#### Стадия 7.



К раствору 3-(3-(бензилокси)фенил)-N-метокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамид (2690 мг, 7,92 ммоль) в THF (20 мл) добавляли  $\text{MeMgBr}$  (7,9 мл, 23,7 ммоль, 3,0 M) в атмосфере  $\text{N}_2$  при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Экстракты промывали водой (100 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением 1-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)этан-1-она (2,31 г, 99%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,22 мин. MS (ESI)  $m/z$  295  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 8.



К перемешиваемому раствору 1-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)этан-1-она (1,50 г, 5,1 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DAST (4,0 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь



выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Экстракты промывали водой (100 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=95/5) с получением 1-(бензилокси)-3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)бензола (1,36 г, 84,9%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,47 мин. MS (ESI)  $m/z$  317 [M+H]<sup>+</sup>.

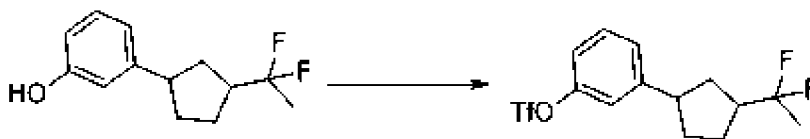
#### Стадия 9.



К раствору 1-(бензилокси)-3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)бензола (2,04 г, 6,46 ммоль) в EA (50 мл) добавляли Pd/C (1,04 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную жидкость фильтровали через целитовую пробку. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=6/1) с получением 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)фенола (1,25 г, 85,6%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,03 мин. MS (ESI)  $m/z$  227 [M+H]<sup>+</sup>.

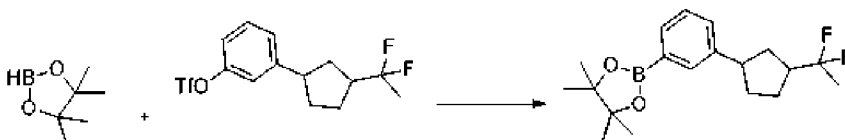
#### Стадия 10.



К раствору 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)фенола (223 мг, 0,986 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли пиридин (80 мг, 1,01 ммоль) и Tf<sub>2</sub>O (335 мг, 1,19 ммоль) при 0 °С. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EA (20 мл × 3). Органические растворы объединяли, промывали NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель выпаривали и очищали SGC (PE/EA=5%), получая 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)фенилтрифторметансульфонат (171 мг, 48,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,37 мин. MS (ESI)  $m/z$  381 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Стадия 11.



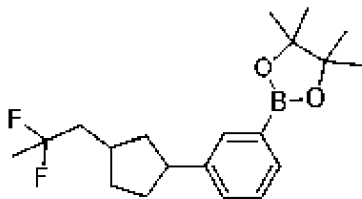
К раствору 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)фенилтрифторметансульфоната (171 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (2,5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (108 мг, 0,84 ммоль), TEA (145 мг, 1,43 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, пока

TLC не показала, что исходный материал израсходован. Смесь экстрагировали EA (30 мл × 2). Органический раствор промывали соляным раствором (30 мл × 2) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрировали и получали 2-(3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (195 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.

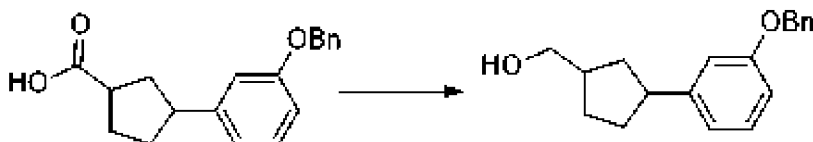
ЖХМС: Время удержания РХ 1,96 мин. MS (ESI) *m/z* 337 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение D-23

**2-(3-(3-(2,2-Дифторпропил)циклопентил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



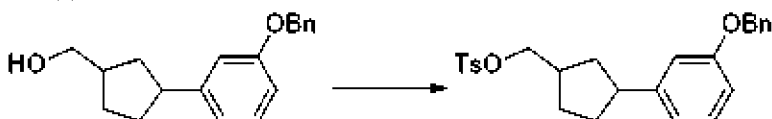
#### Стадия 1.



К раствору 3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (2,10 г, 7,09 ммоль) в безводном THF (60 мл) медленно добавляли LiAlH<sub>4</sub> (808 мг, 21,3 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. После добавления смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. ЖХМС показала, что исходный материал был израсходован. К смеси добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O и воду при 0°C и смесь перемешивали еще 1 час. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (150 мл). Органический раствор промывали водой (100 мл) и соляным раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA=5/1) с получением целевого соединения (3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)метанола (1,66 г, 83,0%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,15 мин. MS (ESI) *m/z* 283 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

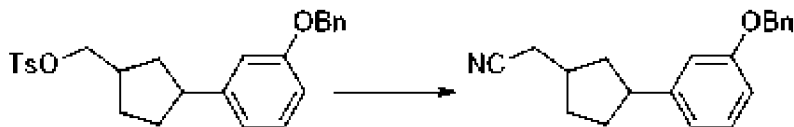


К раствору (3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)метанола (1,66 г, 5,88 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DMAP (71,8 мг, 0,59 ммоль), Et<sub>3</sub>N (1,78 г, 17,6 ммоль) и TsCl (1,68 г, 8,82 ммоль) в атмосфере аргона при 0 °C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду со льдом, экстрагировали DCM (60 мл). Раствор DCM промывали NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и

соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)метил-4-метилбензолсульфоната (2,47 г) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,38 мин. MS (ESI)  $m/z$  459 [M+Na]<sup>+</sup>.

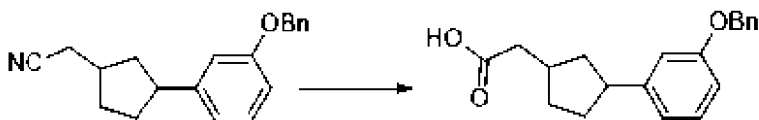
**Стадия 3.**



К раствору (3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)метил-4-метилбензолсульфоната (2,47 г, 5,66 ммоль) в DMF (30,0 мл) добавляли 18-краун-6 (2,24 г, 8,49 ммоль) и KCN (552 мг, 8,49 ммоль). Раствор перемешивали при 55 °С на масляной бане в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (PE/EA=5/1) с получением 2-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)ацетонитрила (1,49 г, 90,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,22 мин. MS (ESI)  $m/z$  292 [M+H]<sup>+</sup>.

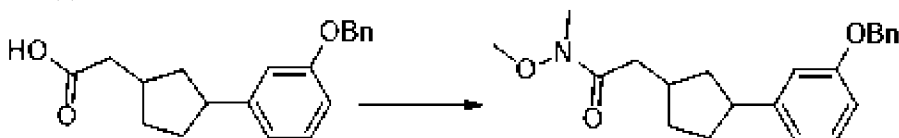
**Стадия 4.**



К раствору 2-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)ацетонитрила (1,49 г, 5,11 ммоль) в этаноле (30 мл) и H<sub>2</sub>O (3,0 мл) добавляли гидроксид натрия (4,09 г, 100,3 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (60 мл). рН доводили до 4 с помощью хлористого водорода (1 N). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Раствор в этилацетате сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)уксусной кислоты (1,48 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2.13 мин. MS (ESI)  $m/z$  311 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5.**

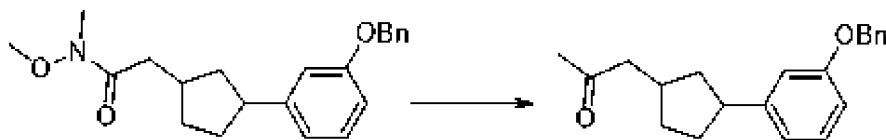


К перемешиваемому раствору 2-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)уксусной кислоты (1,48 г, 4,77 ммоль) в DCM (35 мл) добавляли гидрохлорид N-метоксиметанамина (698 мг, 7,15 ммоль), NATU (2,72 г, 7,15 ммоль) и DIPEA (1,85 г, 14,3 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM (80 мл) и промывали рассолом (60 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением целевого соединения 2-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)-N-метокси-N-метилацетамида (1,43 г, 84,9%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,24 мин. MS (ESI)  $m/z$  354 [M+H]<sup>+</sup>.

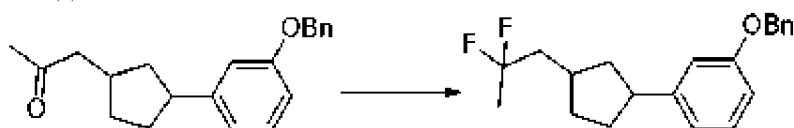
**Стадия 6.**



К перемешиваемому раствору 2-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)-N-метокси-N-метилацетамида (1,43 г, 4,05 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25,0 мл) добавляли метилмагнийбромид (3М в THF, 2,70 мл, 8,09 ммоль) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часов. Ее гасили насыщенным раствором хлорида аммония (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением указанного в заголовке соединения 1-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)пропан-2-она (1,15 г, 92,2%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  309 [M+H]<sup>+</sup>.

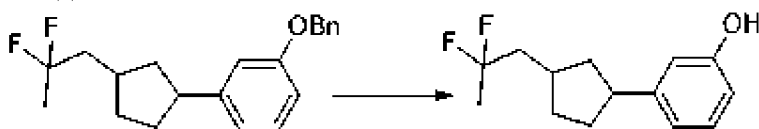
**Стадия 7.**



К охлажденному (0 °С) перемешиваемому раствору 1-(3-(3-(бензилокси)фенил)циклопентил)пропан-2-она (954 мг, 3,09 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DAST (12,0 мл) в атмосфере аргона. Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, продувая газообразным азотом. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (80 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (60 мл) и соляным раствором (80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха в вакууме с получением целевого соединения 1-(бензилокси)-3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)бензола (665 мг, 70,6%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,42 мин. MS (ESI)  $m/z$  331 [M+H]<sup>+</sup>.

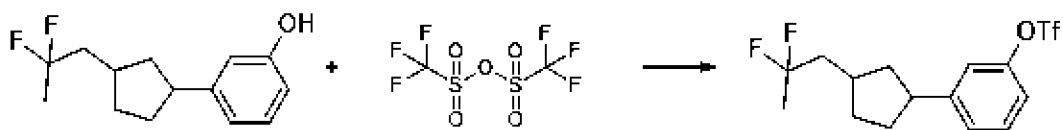
**Стадия 8.**



К раствору 1-(бензилокси)-3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)бензола (665 мг, 2,01 ммоль) в EtOAc (20,0 мл) добавляли Pd/C (600 мг) в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС показала, что исходные материалы израсходованы, смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали водой (80 мл) и рассолом (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)фенола (315 мг) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,10 мин. MS (ESI)  $m/z$  241  $[M+H]^+$ .

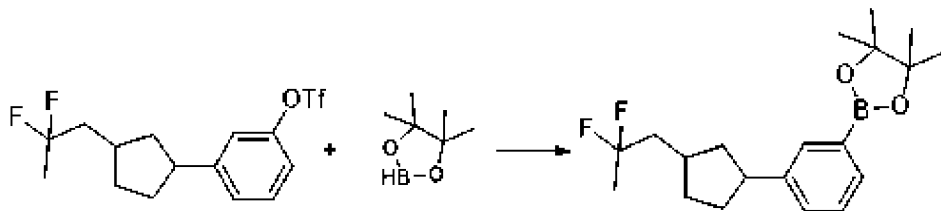
#### Стадия 9.



К раствору 3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)фенола (158 мг, 0,66 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (51,9 мг, 0,66 ммоль) при 0 °С, а затем ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (223 мг, 0,79 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA=10/1) с получением желаемого соединения 3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)фенилтрифторметансульфоната (190 мг, 77,6%) в виде светло-желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,09 (дд,  $J=11,8, 3,8$  Гц, 2H), 3,11 (ддд,  $J=17,6, 13,2, 8,8$  Гц, 1H), 2,43-1,75 (м, 10H), 1,74-1,44 (м, 11H), 1,39-1,16 (м, 3H) м. д..

#### Стадия 10.



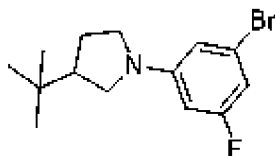
К раствору 3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)фенилтрифторметансульфоната (170 мг, 0,457 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (174 мг, 0,685 ммоль), ацетат калия (112 мг, 1,14 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)-дихлориддихлорметана (11,2 мг, кат.) в атмосфере аргона. Раствор перемешивали при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и фильтровали. Органический раствор промывали водой (50 мл × 3) и соляным раствором (50

мл). Водную фазу снова экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали досуха с получением 2-(3-(3-(2,2-дифторпропил)циклопентил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (120 мг, выход 75,0%) в виде желтого масла.

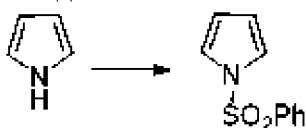
ЖХМС: Время удержания РХ 2,45 мин. MS (ESI)  $m/z$  351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение D-24

#### 1-(3-Бromo-5-фторофенил)-3-(трет-бутил)пирролидин



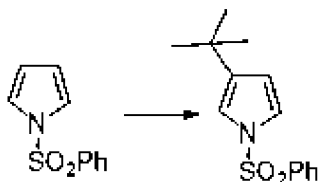
#### Стадия 1.



К суспензии  $\text{NaN}$  (8,05 г, 201 ммоль) в THF (100 мл) добавляли раствор пиррола (9,0 г, 134 ммоль) в THF (100 мл) при 0 °С. Через 30 мин добавляли бензолсульфонилхлорид (23,70 г, 134 ммоль) в THF (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакцию гасили водой (200 мл). THF выпаривали при пониженном давлении. Остаток отфильтровывали, твердый осадок промывали водой, сушили и получали 1-(фенилсульфонил)-1Н-пиррол (26,00 г, 89,8%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,04 мин. MS (ESI)  $m/z$  208  $[\text{M}+\text{H}]^+$

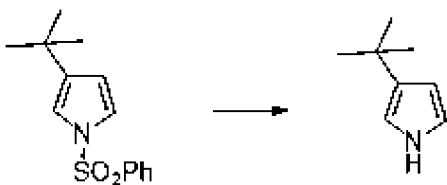
#### Стадия 2.



К раствору 1-(фенилсульфонил)-1Н-пиррола (9,0 г, 43,4 ммоль) и 2-хлор-2-метилпропана (4,79 г, 52,1 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли  $\text{AlCl}_3$  (8,68 г, 65,1 ммоль) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь гасили водой (150 мл). Водный раствор экстрагировали DCM (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали SGC (PE/EA=2:1) с получением 3-(трет-бутил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пиррола (6,00 г, выход 49,8%) в виде желтого масла.

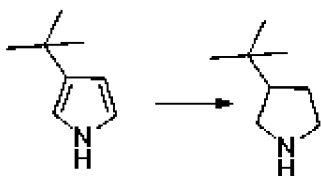
ЖХМС: Время удержания РХ 2,25 мин. MS (ESI)  $m/z$  264.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 3.



К раствору 3-(трет-бутил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пиррола (6,0 г, 22,8 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (60 мл/60 мл) добавляли KOH (12,8 г, 228 ммоль). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в воду (50 мл). Водный раствор экстрагировали DCM (20 мл x 3). Органический слой промывали рассолом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали SGC (PE/EA=5:1) с получением 3-(трет-бутил)-1H-пиррола (2,20 г, выход 78,4%) в виде желтого масла.

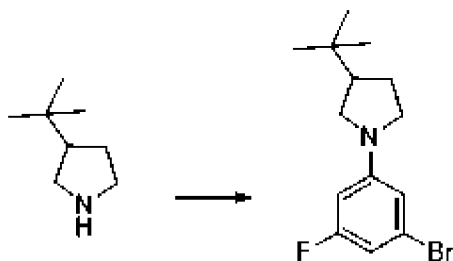
**Стадия 4.**



К раствору 3-(трет-бутил)-1H-пиррола (2,20 г, 17,9 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли HCl (1N, 1,0 мл) и PtO<sub>2</sub> (203 мг) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Колбу продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-(трет-бутил)пирролидина (1,80 г, 79,2%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,43 мин. MS (ESI) m/z 128 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 5.**

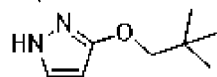


К раствору 1-бром-3,5-дифторбензола (2,0 г, 10,4 ммоль) в NMP (10,0 мл) в пробирке добавляли 3-(трет-бутил)пирролидин (1,45 г, 11,4 ммоль) и DIPEA (6,68 г, 51,8 ммоль). Пробирку закрывают и перемешивают при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc (по 10 мл каждого) ppm. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Затем объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O (150 мл), соляным раствором (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SGC (PE) с получением 1-(3-бром-5-фторфенил)-3-(трет-бутил)пирролидина (2,40 г, 51,7%) в виде бесцветного масла.

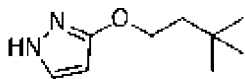
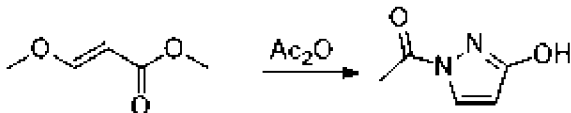
ЖХМС: Время удержания РХ 3,04 мин. MS (ESI) m/z 302 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение E-1a**

**3-(Неопентилокси)-1H-пирразол**

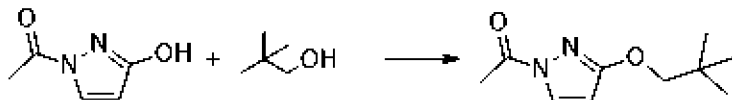


и

**Промежуточное соединение E-1b****3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразол****Стадия 1.**

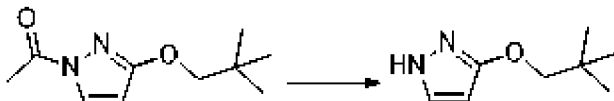
К перемешиваемому раствору метил(Е)-3-метоксиакрилата (6,00 г, 51,72 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли гидразингидрат (30 мл) при комнатной температуре. Раствор смеси перемешивали с обратным холодильником в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель удаляли. Остаток (3,69 г, 43,93 ммоль) растворяли в пиридине (30 мл) и медленно добавляли Ac<sub>2</sub>O (4,7 г, 46,12 ммоль) при 95 °С. Затем смесь перемешивали при 95°С в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток помещали в Et<sub>2</sub>O (60 мл). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали Et<sub>2</sub>O (30 мл), получая 1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он (4,32 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС MS (ESI)  $m/z$  127 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2а.**

К перемешиваемому раствору 1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (4,32 г, 34,29 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 2,2-диметилпропан-1-ол (3,00 г, 34,29 ммоль), PPh<sub>3</sub> (9,88 г, 37,72 ммоль) и DIAD (7,62 г, 37,72 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органический раствор промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/10) с получением 1-(3-(неопентилокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (3,3 г, 49%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС MS (ESI)  $m/z$  197 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3а.**

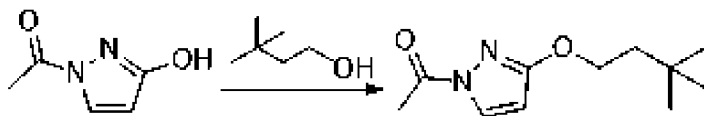
К перемешиваемому раствору 1-(3-(неопентилокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (3,3 г, 16,84 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (30 мл/3 мл) добавляли NaOH (673 мг, 16,84 ммоль) при комнатной температуре. Раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EA (20



мл × 3). Органическую часть промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/5) с получением 3-(неопентилокси)-1H-пиразола (2,00 г, 80%) в виде желтого масла.

ЖХМС MS (ESI)  $m/z$  155 [M+H]<sup>+</sup>.

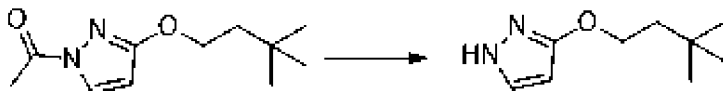
#### Стадия 2b



К перемешиваемому раствору 1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (3,8 г, 30,16 ммоль) в THF (200 мл) добавляли 2,2-диметилпропан-1-ол (3,69 г, 36,19 ммоль), PPh<sub>3</sub> (11,85 г, 45,24 ммоль) и DIAD (9,14 г, 45,24 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органический раствор промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-(3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (8,80 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС MS (ESI)  $m/z$  211 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 3b.

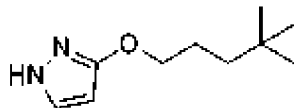


К перемешиваемому раствору 1-(3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (8,80 г, 41,9 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (100 мл/10 мл) добавляли NaOH (1,68 г, 41,9 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (30 мл × 3). Органический раствор промывали соляным раствором (30 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE=1/4) с получением 3-(3,3-диметилбутоксид)-1H-пиразола (2,6 г, 51% за две стадии) в виде желтого масла.

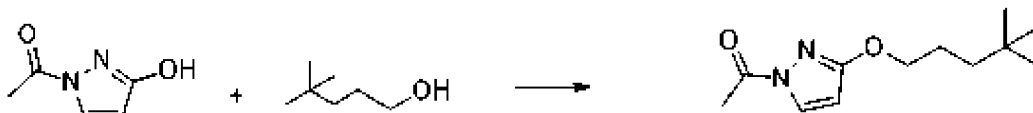
ЖХМС MS (ESI)  $m/z$  169 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение E-2

##### 3-((4,4-Диметилпентил)окси)-1H-пиразол



#### Стадия 1.

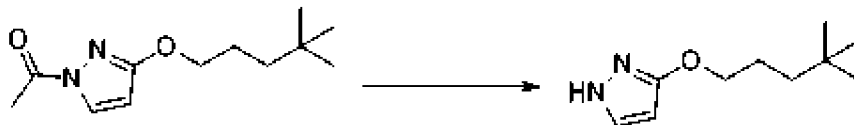


К перемешиваемому раствору 4,4-диметилпентан-1-ола (1,5 г, 12,9 ммоль) в THF (30

мл) добавляли 1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он (1,36 г, 10,8 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (4,24 г, 0,0162 моль) и DIAD (3,27 г, 16,2 ммоль). Затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1) с получением 1-(3-((4,4-диметилпентил)окси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (1,80 г, 74,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  225 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

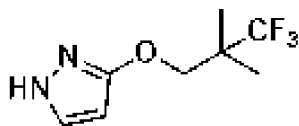


К перемешиваемому раствору 1-(3-((4,4-диметилпентил)окси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (1,80 г, 8,02 ммоль) в MeOH (20 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (0,32 г, 8,02 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали с получением 3-((4,4-диметилпентил)окси)-1H-пиразола (1,2 г, 82%) в виде бесцветного масла.

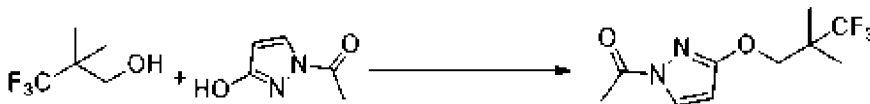
ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  183 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение E-3

##### 3-(3,3,3-Трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол



#### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропан-1-ола (2,57 г, 20,4 ммоль) в THF (30 мл) добавляли 1-(3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он (2,90 г, 20,4 ммоль), трифенилфосфин (8,03 г, 30,6 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (6,19 г, 30,6 ммоль). Затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20/1) с получением 1-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (3,50 г, 68,5%) в виде желтого масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  251 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



К перемешиваемому раствору 1-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (3,5 г, 0,014 моль) в MeOH (20 мл) и воды (1 мл) добавляли NaOH (0,615 г, 15,4 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16

часов. Растворитель выпаривали с получением 3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)-1H-пиразола.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,58 мин. MS (ESI)  $m/z$  208,8  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,37 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 1,26 (с, 6H)

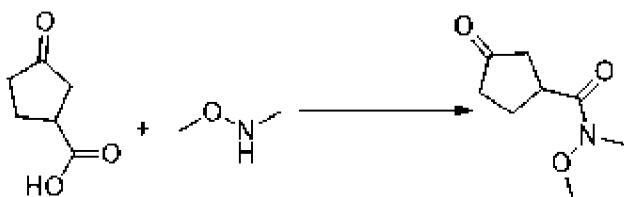
м. д..

### Промежуточное соединение E-4

#### 3-(3-(1,1-Дифтороэтил)циклопентил)-1H-пиразол

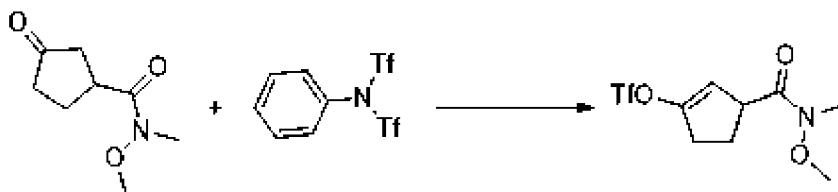


#### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору 3-оксоциклопентан-1-карбоновой кислоты (3,50 г, 27,3 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли оксалилхлорид (6,93 г, 54,6 моль) и DMF (0,2 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов растворитель удаляли. Остаток растворяли в DCM (30 мл). К этому раствору добавляли DIPEA (7,06 г, 54,6 моль) и добавляли N, O-диметилгидроксиламин (2,00 г, 32,8 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта N-метокси-N-метил-3-оксоциклопентан-1-карбоксамид (4,20 г, выход 89,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

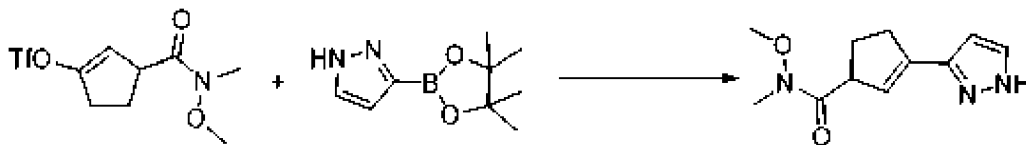
#### Стадия 2.



К раствору N-метокси-N-метил-3-оксоциклопентан-1-карбоксамид (3,60 г, 0,021 моль) в безводном THF (150 мл) медленно добавляли LDA (27 мл, 1M в THF, 27 моль) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (9,02 г, 25,2 ммоль) в безводном THF (50 мл). Смесь нагревали до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 3-(метокси(метил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (5,00 г) в виде

твердого вещества желтого цвета.

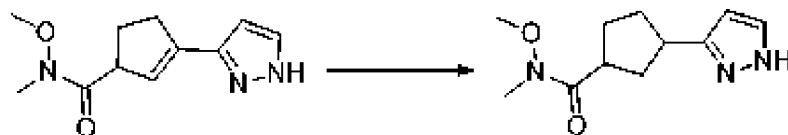
**Стадия 3.**



К перемешиваемому раствору 3-(метокси(метил)карбамоил)циклопент-1-ен-1-илтрифторметансульфоната (3,50 г, 11,5 ммоль) в толуоле/этаноле/ $H_2O$  (175 мл, об./об./об.=4/2/1) добавляли 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,79 г, 9,23 ммоль),  $Pd(Ph_3P)_4$  (1,33 г, 1,15 ммоль) и  $K_2CO_3$  (3,19 г, 23,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение ночи, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промывали водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением N-метокси-N-метил-3-(1H-пиразол-3-ил)циклопент-2-ен-1-карбоксиамида (1,30 г, 50,9%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: MS  $m/z$  222  $[M+H]^+$ .

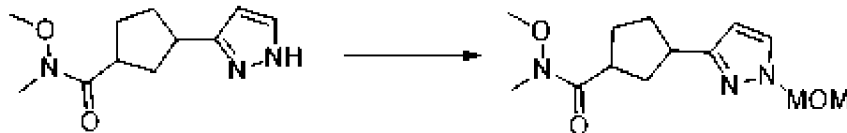
**Стадия 4.**



К перемешиваемому раствору N-метокси-N-метил-3-(1H-пиразол-3-ил)циклопент-2-ен-1-карбоксиамида (1,30 г, 5,88 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли Pd/C (0,0625 г, 0,588 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$  в течение 16 часов. Растворитель концентрировали с получением N-метокси-N-метил-3-(1H-пиразол-3-ил)циклопентан-1-карбоксиамида (1,10 г, 83,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

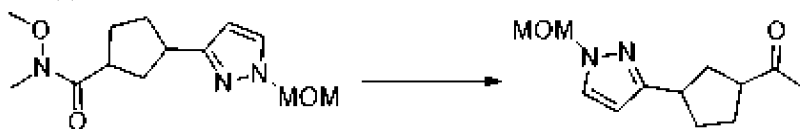
ЖХМС: MS  $m/z$  224  $[M+H]^+$ .

**Стадия 5.**



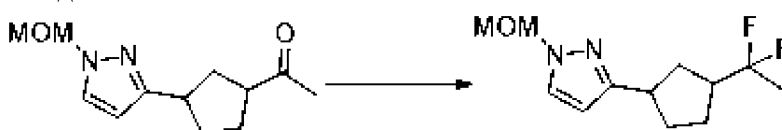
К перемешиваемому раствору N-метокси-N-метил-3-(1H-пиразол-3-ил)циклопентан-1-карбоксиамида (1,1 г, 0,00493 моль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (1,36 г, 9,85 ммоль) и MOMBr (0,739 г, 5,91 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-метокси-3-(1-(метоксиметил)-1H-пиразол-3-ил)-N-метилциклопентан-1-карбоксиамида (1,20 г, 91%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  268  $[M+H]^+$ .

**Стадия 6.**

К перемешиваемому раствору N-метокси-3-(1-(метоксиметил)-1H-пиразол-3-ил)-N-метилциклопентан-1-карбоксамид (1,20 г, 4,49 ммоль) в THF (50 мл) добавляли MeMgBr (4,49 мл, 13,5 моль) медленно при 0 °С. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель выпаривали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 1-(3-(1-(метоксиметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил)этан-1-она (0,83 г, 83%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  223 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 7.**

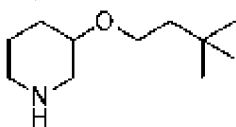
К перемешиваемому раствору 1-(3-(1-(метоксиметил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил)этан-1-она (0,73 г, 0,00328 моль) в DCM (5 мл) добавляли DAST (2,18 г, 9,85 моль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)-1-(метоксиметил)-1H-пиразола (0,25 г, 31%) в виде твердого вещества желтого цвета.

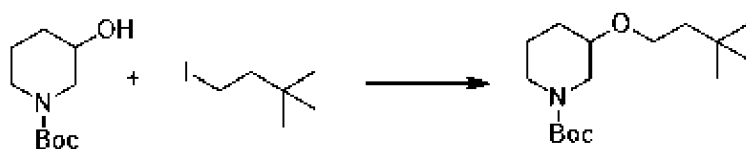
ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  245 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 8.**

К перемешиваемому раствору 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)-1-(метоксиметил)-1H-пиразола (0,2 г, 0,000819 моль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (0,5 мл). Затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Раствор концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением 3-(3-(1,1-дифторэтил)циклопентил)-1H-пиразола (0,11 г, 67,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  201 [M+H]<sup>+</sup>.

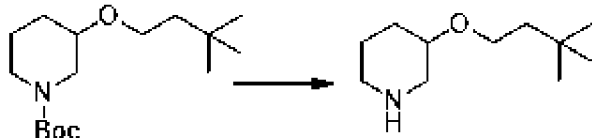
**Промежуточное соединение E-5****3-(3,3-Диметилбутокси)пиперидин****Стадия 1.**



К раствору трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,0 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaH (400 мг, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли 1-йод-3,3-диметилбутан (1,40 г, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл), экстрагировали EA (50 мл x 2). Органический раствор промывали соляным раствором (50 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием PE/EA (10/1) в качестве элюента с получением трет-бутил-3-(3,3-диметилбутоксипиперидин-1-карбоксилата (130 мг, выход 7%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  308 [M+Na]<sup>+</sup>.

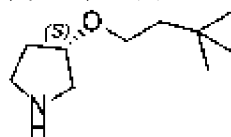
#### Стадия 2.



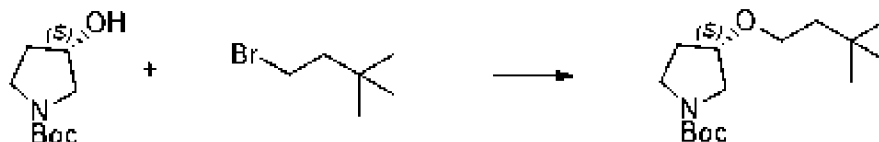
К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(3,3-диметилбутоксипиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,5 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем раствор концентрировали с получением 3-(3,3-диметилбутоксипиперидина (80 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

#### Промежуточное соединение E-6

##### (S)-3-(3,3-Диметилбутоксипирролидина гидрохлорид



#### Стадия 1.

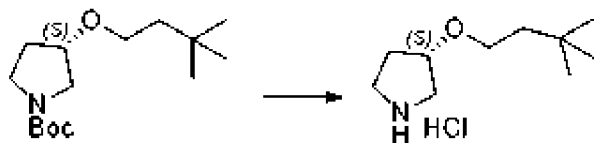


К раствору трет-бутил-(S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 10,7 ммоль) в NMP (20 мл) добавляли NaH (1 г, 25,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли 1-бром-3,3-диметилбутан (2,10 г, 12,8 ммоль). Смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл). Затем водный раствор экстрагировали EA (100 мл x 2). Раствор EA промывали соляным раствором (100 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле

с использованием PE/EA (8/1) в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-(3,3-диметилбутоксипирролидин-1-карбоксилата (270 мг, выход 9%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  294 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

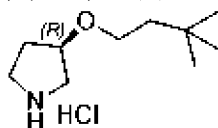


К раствору трет-бутил-(S)-3-(3,3-диметилбутоксипирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 1,0 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем его концентрировали с получением гидрохлорида (S)-3-(3,3-диметилбутоксипирролидина (190 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС MS (ESI)  $m/z$  172 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение E-7**

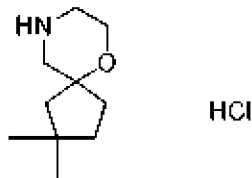
*(R)-3-(3,3-Диметилбутоксипирролидина гидрохлорид*



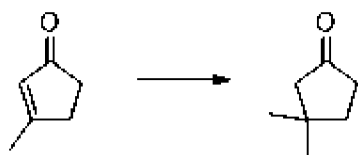
**Промежуточное соединение E-7** было получено существенным образом тем же способом, что и **Промежуточное соединение E-6**.

**Промежуточное соединение E-8**

*2,2-Диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана гидрохлорид*



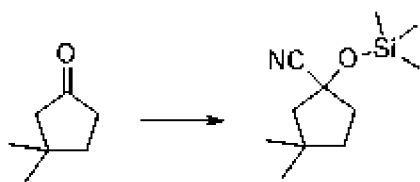
**Стадия 1.**



К суспензии CuI (6,85 г, 36,0 ммоль) в безводном этиловом эфире (100 мл) добавляли раствор метиллития в диэтоксиметане (47 мл, 75 ммоль, 1,6 M) при 0 °C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. К вышеуказанной смеси добавляли по каплям 3-метилциклопент-2-ен-1-он (2,88 г, 30,0 ммоль) в течение 30 мин при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C еще 2 часа. Затем реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (150 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этиловым эфиром (100 мл x 2). Объединенный органический слой сушат над безводным Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 3,3-диметилциклопентан-1-

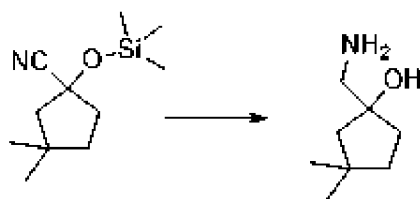
она (2,52 г).

**Стадия 2.**



К раствору 3,3-диметилциклопентан-1-она (2,52 г, 22,5 ммоль) в 30 мл THF добавляли триметилсилилформонитрил (3,35 г, 33,8 ммоль) и  $ZnI_2$  (72 мг, 0,225 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали 3 часа при 0 °С и 3 часа при 60 °С. Полученное твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат упаривали, получая 3,3-диметил-1-((триметилсилил)окси)циклопентан-1-карбонитрил.

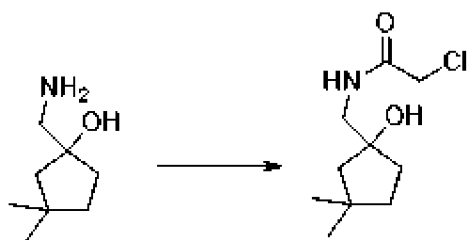
**Стадия 3.**



К раствору 3,3-диметил-1-((триметилсилил)окси)циклопентан-1-карбонитрила (4,76 г, 22,5 ммоль) в 50 мл THF добавляли раствор алюмогидрида лития в THF (27 мл, 1,0 моль) по каплям при 0 °С в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 16 часов при комнатной температуре медленно добавляли раствор гидроксида натрия (20%) при охлаждении. Твердое вещество отфильтровывали после разбавления этилацетатом (30 мл). Фильтрат упаривали, получая 1-(аминометил)-3,3-диметилциклопентан-1-ол (6,22 г).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,314 мин. MS (ESI)  $m/z$  144  $[M+H]^+$ .

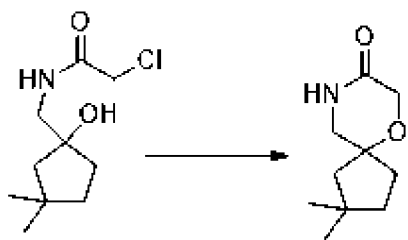
**Стадия 4.**



К раствору карбоната калия (6,22 г, 45,1 ммоль) в воде (30 мл) добавляли раствор 1-(аминометил)-3,3-диметилциклопентан-1-ола (3,23 г, 22,6 ммоль) в этилацетате (30 мл). Смесь охлаждали до 0 °С и затем по каплям обрабатывали 2-хлорацетилхлоридом (2,8 г, 24,8 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 16 часов. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 2-хлор-N-((1-гидрокси-3,3-диметилциклопентил)метил)ацетамида (4,95 г).

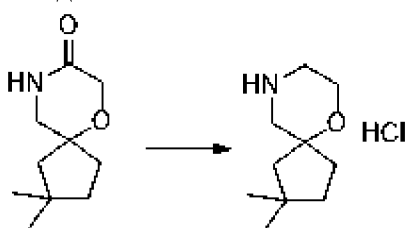
**Стадия 5.**





К смеси трет-бутоксид калия (5,06 г, 45,1 ммоль) в трет-бутаноле (40 мл) добавляли 2-хлор-N-((1-гидрокси-3,3-диметилциклопентил)метил)ацетамид (4,95 г, 22,5 ммоль) в THF (30 мл) в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, прежде чем ее концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и водой, органический слой отделяли, промывали рассолом и концентрировали с получением 2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4,5]декан-8-она (4,13 г).

#### Стадия 6.

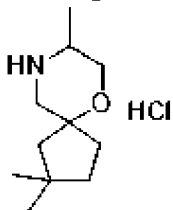


К раствору 2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4,5]декан-8-она (4,13 г, 22,5 ммоль) в THF (50 мл) добавляли тетрагидрофуранборан (7,75 г, 90,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили 2 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осторожно добавляли MeOH и смесь концентрировали в вакууме. К полученной смеси добавляли MeOH (50 мл) и N, N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (10,5 г, 90,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 78 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли HCl/диоксан (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем его концентрировали с получением гидрохлорида 2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4,5]декана (566 мг, выход 7% за 6 стадий) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС (кислотный): Время удержания РХ 1,42 мин. MS (ESI)  $m/z$  170 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение E-9

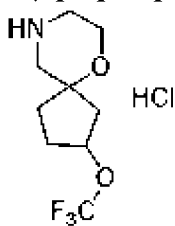
##### 2,2,8-Триметил-6-окса-9-азаспиро[4,5]декана гидрохлорид



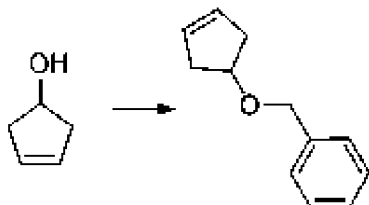
Промежуточное соединение E-9 было синтезировано аналогично Промежуточному соединению E-8.

#### Промежуточное соединение E-10

**2-(Трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана гидрохлорид**



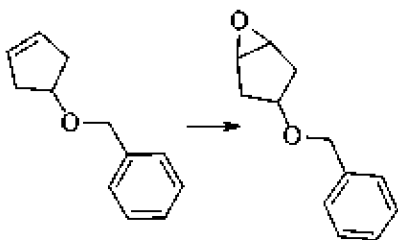
**Стадия 1.**



К охлажденной перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (2,85 г, 71,3 ммоль, 60% в парафиновом масле) в 30 мл сухого толуола добавляли раствор циклопент-3-ен-1-ола (4,00 г, 47,6 ммоль) в толуоле (10 мл) в инертной атмосфере ( $N_2$ ) медленно. После прекращения газообразования по каплям добавляли раствор  $VnBr$  (8,94 г, 52,3 ммоль) в толуоле (20 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Метанол в толуоле добавляли небольшими порциями для разложения остаточного  $NaN$ . Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом (по 20 мл каждого) и разделяли две фазы. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель выпаривали. Остаток очищали методом комбинированной флэш-очистки (100% PE) с получением ((циклопент-3-ен-1-илокси)метил)бензола (8,00 г, выход 96,6%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания  $PX$  2,18 мин; MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

**Стадия 2.**

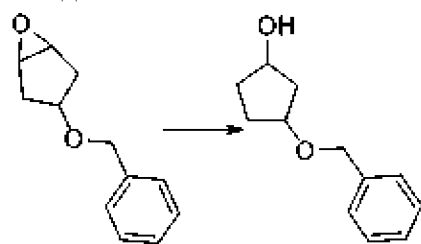


К перемешиваемому раствору ((циклопент-3-ен-1-илокси)метил)бензола (8,00 г, 45,9 ммоль) в DCM (80 мл) при  $0^\circ C$  добавляли  $m$ -CPBA (8,69 г, 50,5 ммоль) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 2 ч, затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором  $NaHSO_3$  и  $NaHCO_3$  (1:1, 150 мл). Реакцию разбавляли EtOAc. Слои были разделены. Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью комбинированного флэширования (EA в PE=0-5%), получая 3-(бензилокси)-6-оксабicyclo[3.1.0]гексан (7,06 г, 80,8%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания  $PX$  1,875, 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  213

[M+Na]<sup>+</sup>.

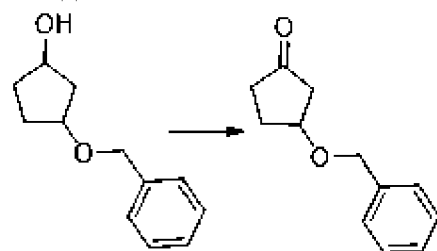
**Стадия 3.**



К раствору 3-(бензилокси)-6-оксабицикло[3.1.0]гексана (7,06 г, 37,1 ммоль) в 80 мл THF по каплям добавляли раствор LiAlH<sub>4</sub> (44,5 мл, 44,5 ммоль, 1,0 М в THF) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и быстро нагревали до комнатной температуры в течение 5 мин. К этой смеси добавляли целит/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10H<sub>2</sub>O (1:1, всего 100 г) до прекращения выделения газа. Твердую смесь растворяли в эфире и фильтровали через слой целита с получением 3-(бензилокси)циклопентан-1-ола (3,44 г, 48,2%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,83 мин. MS (ESI) *m/z* 193 [M+H]<sup>+</sup>.

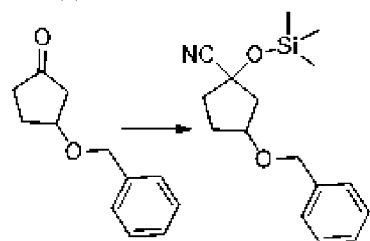
**Стадия 4.**



К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)циклопентан-1-ола (3,44 г, 17,9 ммоль) в 40 мл THF добавляли периодинан Десса-Мартина (15,20 г, 35,8 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 0 °С. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором NaHSO<sub>3</sub> и NaHCO<sub>3</sub> (1: 1, 100 мл). Реакцию разбавляли EtOAc. Слои были разделены. Водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(бензилокси)циклопентан-1-она (2,67 г, 78,5%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,896 мин. MS (ESI) *m/z* 191 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5.**

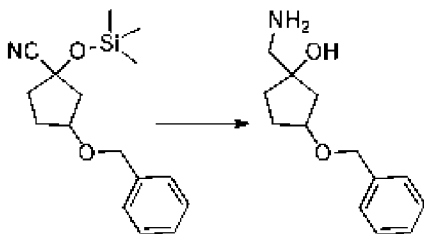


К раствору 3-(бензилокси)циклопентан-1-она (2,10 г, 11,0 ммоль) в 25 мл тетрагидрофурана добавляли триметилсилилформонитрил (1,75 г, 17,7 ммоль) и ZnI<sub>2</sub> (352

мг, 1,10 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 часов и при 60 °С в течение 16 часов. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток очищали SGC (PE:EA=20:1) с получением 3-(бензилокси)-1-((триметилсилил)окси)циклопентан-1-карбонитрила (2,25 г, 70,4%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,66 мин. MS (ESI)  $m/z$  312 [M+Na]<sup>+</sup>.

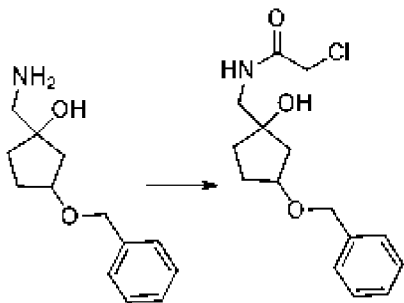
**Стадия 6.**



К раствору 3-(бензилокси)-1-((триметилсилил)окси)циклопентан-1-карбонитрила (2,25 г, 7,77 ммоль) в 15 мл тетрагидрофурана добавляли раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (9,33 мл, 9,33 ммоль) по каплям в атмосфере аргона при 0 °С. После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре медленно добавляли раствор гидроксида натрия (20%) при охлаждении. Твердое вещество отфильтровывали после разбавления этилацетатом и органический фильтрат выпаривали с получением 1-(аминометил)-3-(бензилокси)циклопентан-1-ола (1,60 г, 93,0%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,296 мин. MS (ESI)  $m/z$  222 [M+H]<sup>+</sup>.

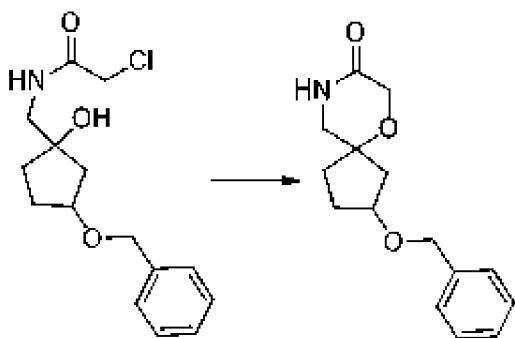
**Стадия 7.**



К раствору карбоната калия (2,0 г, 14,5 ммоль) в воде (15 мл) добавляли раствор 1-(аминометил)-3-(бензилокси)циклопентан-1-ола (1,60 г, 7,23 ммоль) в этилацетате (15 мл). Смесь охлаждали до 0 °С и затем обрабатывали 2-хлорацетилхлоридом (980 мг, 8,68 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 16 часов. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-((3-(бензилокси)-1-гидроксициклопентил)метил)-2-хлорацетамида (1,90 г, 88,2%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,86 мин. MS (ESI)  $m/z$  298 [M+H]<sup>+</sup>.

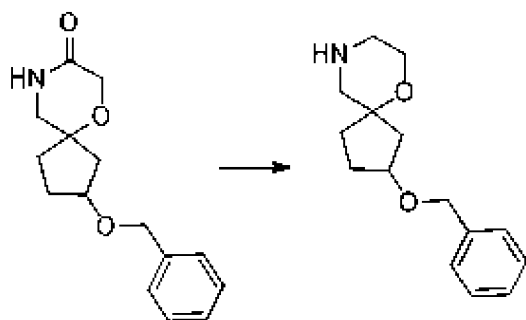
**Стадия 8.**



К раствору трет-бутоксидка калия (1,43 г, 12,8 ммоль) в трет-бутаноле (15 мл) добавляли *N*-((3-(бензилокси)-1-гидроксициклопентил)метил)-2-хлорацетамид (1,90 г, 6,38 ммоль) в THF (15 мл) в течение 10 мин и полученную смесь продолжали перемешивать в течение 16 ч при комнатной температуре, прежде чем ее концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли, промывали соляным раствором (50 мл × 2) и концентрировали с получением 2-(бензилокси)-6-окса-9-азаспиро[4,5]декан-8-она (1,50 г, 90,0%).

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,81, 1,84 мин. MS (ESI)  $m/z$  262  $[M+H]^+$ .

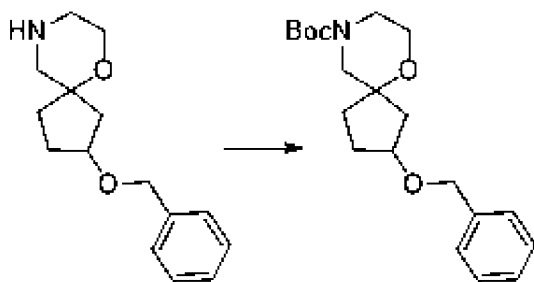
#### Стадия 9.



К раствору 2-(бензилокси)-6-окса-9-азаспиро[4,5]декан-8-она (1,30 г, 4,97 ммоль) в THF (15 мл) добавляли тетрагидрофуран-боран (14,9 мл, 14,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Осторожно добавляли MeOH и растворитель концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли MeOH (15 мл) и *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин (2,31 г, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (50 мл × 2) и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензилокси)-6-окса-9-азаспиро[4,5]декана (1,15 г, 93,5%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,531, 1,558 мин. MS (ESI)  $m/z$  248  $[M+H]^+$ .

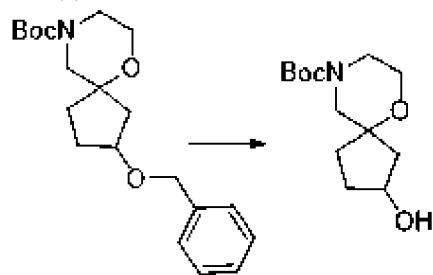
#### Стадия 10.



К реакционному раствору 2-(бензилокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана (1,20 г, 4,85 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл)/H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,18 г, 14,6 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,54 г, 14,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали. Остаток переносили в EA (50 мл). Раствор EA промывали соляным раствором (50 мл). Органическую часть концентрировали и очищали с помощью SGC (PE:EA=5:1) с получением трет-бутил-2-(бензилокси)-6-окса-9-азаспиро[4,5]декан-9-карбоксилата (1,20 г, 71,2%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,205, 2,242 мин. MS (ESI)  $m/z$  292 [M-tBu]<sup>+</sup>

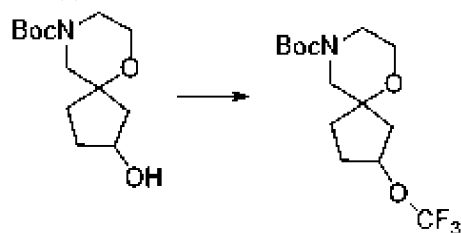
#### Стадия 11.



К раствору трет-бутил-2-(бензилокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (1,20 г, 3,45 ммоль) в EtOAc (25 мл) добавляли Pd/C. Колбу присоединяли к аппарату для гидрирования. Систему перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 часов. Катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-2-гидрокси-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (810 мг, 91,1%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,736 мин. MS (ESI)  $m/z$  202 [M-t-Bu]<sup>+</sup>.

#### Стадия 12.

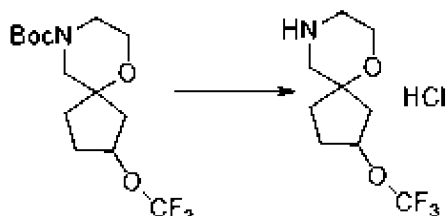


В колбу загружали AgOTf (1,65 г, 6,41 ммоль), Select-F (1,14 г, 3,21 ммоль), KF (497 мг, 8,55 ммоль) и трет-бутил 2-гидрокси-6-окса-9-азаспиро[4,5]декан-9-карбоксилат (550 мг, 2,14 ммоль). Колбу продували аргоном. Затем добавляли EtOAc (15 мл), затем TMSCF<sub>3</sub>

(912 мг, 6,41 ммоль) и 2-фторпиридин (623 мг, 6,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью combi-flash (100% PE) с получением трет-бутил-2-(трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (420 мг, 60,4%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,170 мин. MS (ESI)  $m/z$  270 [M-t-Bu]<sup>+</sup>.

### Стадия 13.

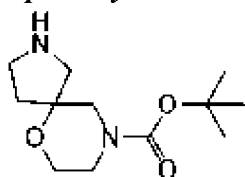


К раствору трет-бутил-2-(трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (650 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (10,0 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением гидрохлорида 2-(трифторметокси)-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана (523 мг, 100%) в виде желтого масла.

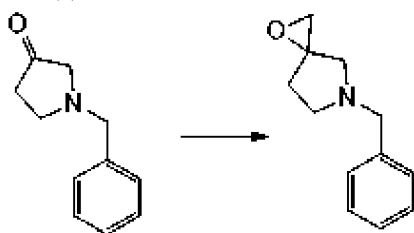
ЖХМС: Время удержания РХ 1,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  226 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение E-11

#### *трет-Бутил 6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-9-карбоксилат*



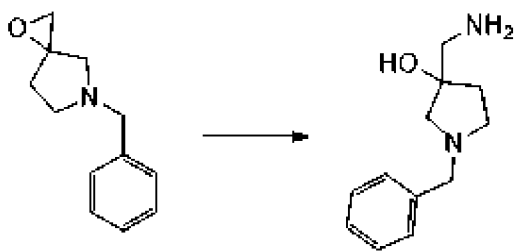
### Стадия 1.



К суспензии NaH (3,01 г, 75,33 ммоль) в DMSO (120 мл) добавляли иодид триметилсульфония (19,59 г, 89,03 ммоль), а затем 1-бензилпирролидин-3-он (12,00 г, 68,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (500 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (500 мл × 2). Объединенные экстракты промывали водой (300 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 5-бензил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гептана (12,00 г, 92,6%) в виде коричневого масла.

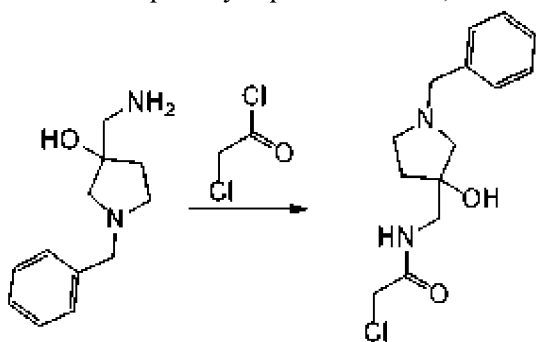
ЖХМС: Время удержания РХ 1,370 мин. MS (ESI)  $m/z$  190 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2.



К раствору 5-бензил-1-окса-5-азаспиро[2.4]гептана (12,00 г, 63,4 ммоль) в 60 мл MeOH добавляли по каплям 90 мл 28% NH<sub>4</sub>OH при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли 500 мл EtOAc, промывали водой (200 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью комбинированной флэш-очистки (MeOH в DCM=0-10%), получая 3-(аминометил)-1-бензилпирролидин-3-ол (5,93 г, 45,3%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,10 мин. MS (ESI) *m/z* 207 [M+H]<sup>+</sup>.

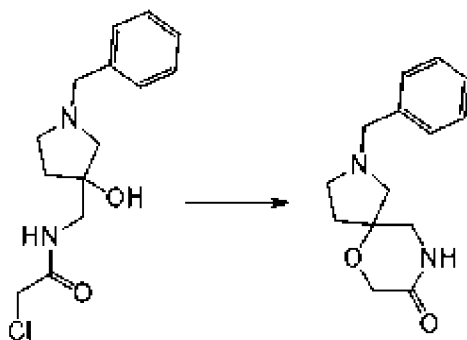


К перемешиваемому раствору 3-(аминометил)-1-бензилпирролидин-3-ола (6,08 г, 29,5 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (8,95 г, 88,4 ммоль), а затем 2-хлорацетилхлорид (3,33 г, 29,5 ммоль) по каплям при -20 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 0,5 ч и затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), а затем насыщенным раствором соли (100 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта, который очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии (MeOH в ДХМ 0-5%), получая продукт N-((1-бензил-3-гидрокси-3-метил-2-хлорацетамид)пирролидин-3-ил)метил-2-хлорацетамид (4,70 г, выход 56%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 0,578 мин. MS (ESI) *m/z* 283 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.**

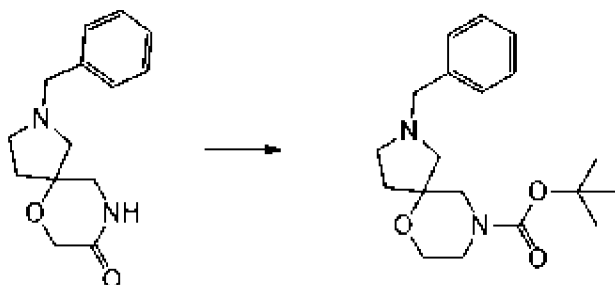




К раствору N-((1-бензил-3-гидроксипирролидин-3-ил)метил)-2-хлорацетамида (0,35 г, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли раствор t-BuOK в THF (1,0 М, 1,49 мл, 1,49 ммоль) при 0 °С в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 минут, а затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли (20 мл) с последующей сушкой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии (MeOH в DCM 0-5%), получая продукт 2-бензил-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-8-он (178 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,251 мин. MS (ESI)  $m/z$  247 [M+H]<sup>+</sup>.

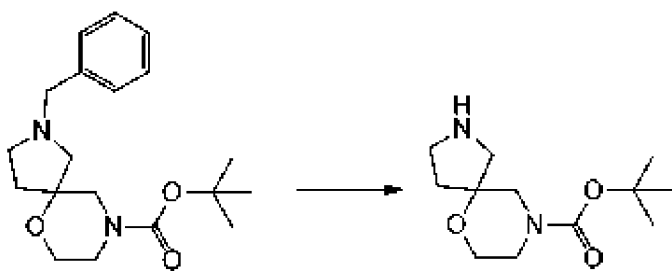
#### Стадия 4.



К перемешиваемому раствору 2-бензил-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-8-она (2,36 г, 9,58 ммоль, 1,0 экв.) в THF (150 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (14,4 мл, 1 М, 14,4 ммоль, 1,5 экв.) в THF при 0°С в атмосфере Ar. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°С и гасили добавлением H<sub>2</sub>O (5 мл), затем Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,03 г, 19,2 ммоль, 2,0 экв.) и (Boc)<sub>2</sub>O (4,18 г, 19,2 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли (200 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии (EtOAc в гептане 0-20%), получая продукт трет-бутил-2-бензил-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]декан-9-карбоксилат (2,59 г, выход 82%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,484 мин. MS (ESI)  $m/z$  333 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5.

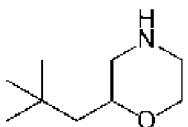


К раствору трет-бутил-2-бензил-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (3,00 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (10%, 2,0 г) и формиат аммония (4,00 г, 63,4 ммоль, 7,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Pd/C удаляли фильтрованием, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта трет-бутил 6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (2,0 г, выход 91,5%) в виде безцветного масла.

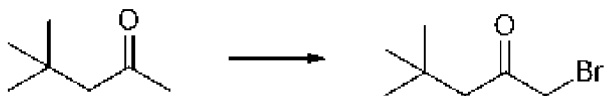
ЖХМС: LC время удержания 1,417 мин. MS (ESI)  $m/z$  243 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение E-12

#### 2-Неопентилморфолин

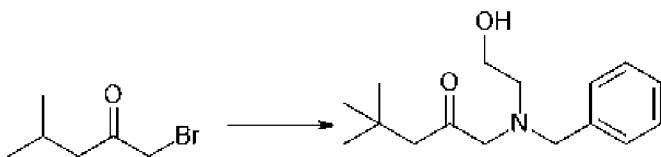


#### Стадия 1.



К раствору 4,4-диметилпентан-2-она (1,0 г, 8,76 ммоль) в 15 мл MeOH по каплям добавляли Br<sub>2</sub> (1,40 г, 8,76 ммоль) при 0 °С, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного 1-бром-4,4-диметилпентан-2-она (1,69 г, 100%) в виде коричневого масла.

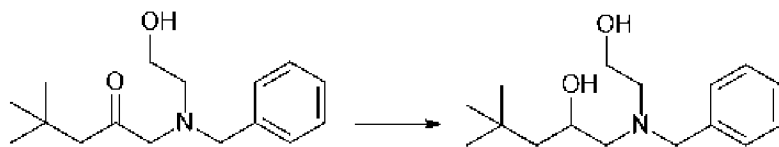
#### Стадия 2.



К реакционному раствору 1-бром-4,4-диметилпентан-2-она (1,69 г, 8,75 ммоль) в 40 мл CH<sub>3</sub>CN добавляли 2-(бензиламино)этанол (1,99 г, 13,1 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,81 г, 13,1 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Этилацетатный раствор промывали соляным раствором (50 мл), водой (50 мл) и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC с получением 1-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-4,4-диметилпентан-2-она (500 мг, 21,7%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,624 мин. MS (ESI)  $m/z$  264 [M+H]<sup>+</sup>.

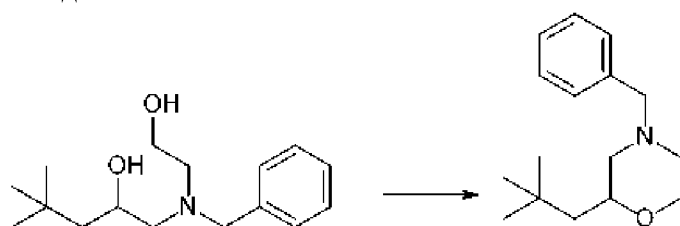
#### Стадия 3.



К раствору 1-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-4,4-диметилпентан-2-она (500 мг, 1,90 ммоль) в 10 мл MeOH добавляли порциями  $\text{NaBH}_4$  (351 мг, 9,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , концентрировали, экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times$ 4). Органический раствор промывали соляным раствором, водой, затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 1-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-4,4-диметилпентан-2-ола (430 мг, 85,3%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,555 мин. MS (ESI)  $m/z$  266  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

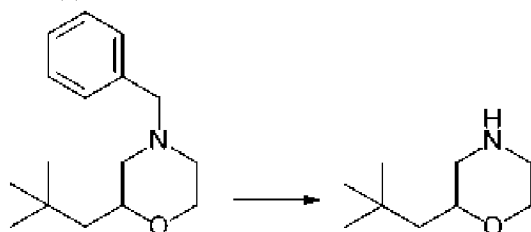
#### Стадия 4.



К раствору 1-(бензил(2-гидроксиэтил)амино)-4,4-диметилпентан-2-ола (400 мг, 1,51 ммоль) в 10 мл THF добавляли  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1,19 г, 4,52 ммоль) и DIAD (913 мг, 4,52 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали EtOAc, концентрировали, разбавляли EtOAc. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной TLC (PE:EA=3:1) с получением 4-бензил-2-неопентилморфолина (100 мг, 26,7%) в виде масла розового цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,047 мин. MS (ESI)  $m/z$  248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 5.

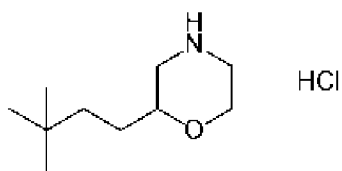
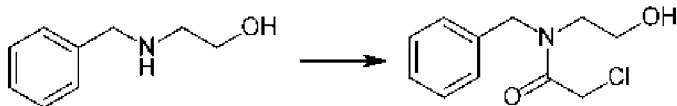


К реакционному раствору 4-бензил-2-неопентилморфолина (100 мг, 0,404 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли 10% Pd/C (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 2-неопентилморфолина (45 мг, 70,8%) в виде масла розового цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,529 мин. MS (ESI)  $m/z$  158  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

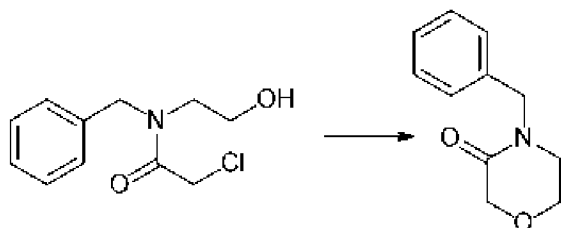
#### Промежуточное соединение E-13

*2-(3,3-Диметилбутил)морфолина гидрохлорид*

**Стадия 1.**

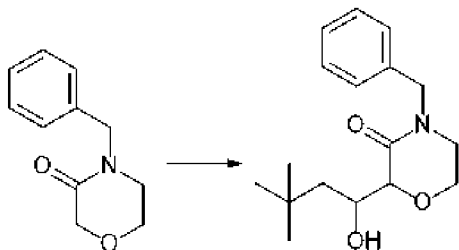
К раствору 2-(бензиламино)этан-1-ола (20,00 г, 132 ммоль) в 50 мл DCM добавляли NaOH (5,29 г, 132 ммоль) в 50 мл H<sub>2</sub>O и 2-хлорацетилхлорид (14,9 г, 132 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли и промывали водой. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением N-бензил-2-хлор-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида (29,00 г, 96%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,523 мин. MS (ESI) m/z 228 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

К суспензии t-BuOK (23,70 г, 211 ммоль) в 100 мл t-BuOH добавляли N-бензил-2-хлор-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид (24,00 г, 105 ммоль) в 100 мл THF по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли 180 мл EtOAc. Раствор в этилацетате промывали водой (100 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением 4-бензилморфолин-3-она (18,00 г, 89,3%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,512 мин. MS (ESI) m/z 192 [M+H]<sup>+</sup>.

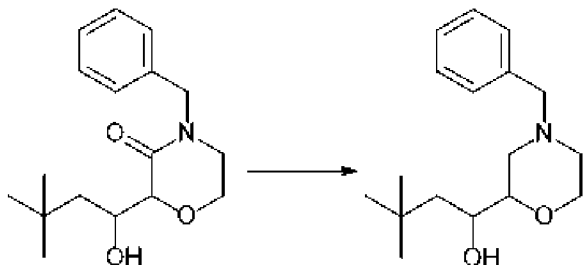
**Стадия 3.**

К раствору 4-бензилморфолин-3-она (5,00 г, 26,1 ммоль) в 60 мл THF добавляли n-BuLi (2,5М в гексане, 12,6 мл, 31,4 ммоль) при -78 °С. После перемешивания реакционной смеси при -78°С в течение 45 мин добавляли 3,3-диметилбутаналь (3,14 г, 31,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили водным раствором

$\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный раствор экстрагировали EA (100 мл  $\times$  2). Органический раствор концентрировали и очищали с помощью комбинированного флэширования (EA в PE=0-100%), получая 4-бензил-2-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)морфолин-3-он (3,78 г, 49%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,006 мин. MS (ESI)  $m/z$  292  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

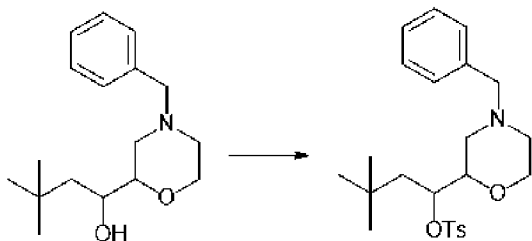
**Стадия 4.**



К раствору 4-бензил-2-(1-гидрокси-3,3-диметилбутил)морфолин-3-она (3,48 г, 11,9 ммоль) в 20 мл THF добавляли  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1M в THF, 35,8 мл, 35,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили MeOH (1 мл) и затем концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (30 мл). К метанольному раствору добавляли TMEDA (5,54 г, 47,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакцию концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Раствор EtOAc промывали соляным раствором (80 мл  $\times$  2) и концентрировали с получением неочищенного 1-(4-бензилморфолин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ола (3,0 г, 90%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,526 мин. MS (ESI)  $m/z$  278  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

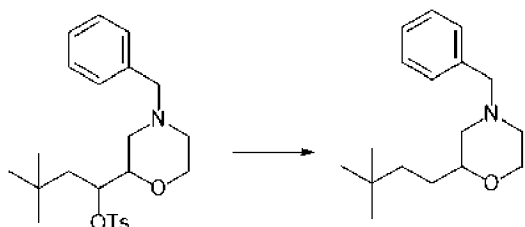
**Стадия 5.**



К раствору 1-(4-бензилморфолин-2-ил)-3,3-диметилбутан-1-ола (1,0 г, 3,60 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMAP (88 мг, 0,721 ммоль) и TEA (728 мг, 7,21 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Порциями добавляли TsCl (825 мг, 4,33 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали DCM (30 мл  $\times$  2). Раствор DCM промывали водой и концентрировали. Затем остаток очищали препаративной TLC (PE:EA=3:1) с получением 1-(4-бензилморфолин-2-ил)-3,3-диметилбутил-4-метилбензолсульфоната (840 мг, 54%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,697 мин. MS (ESI)  $m/z$  432  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

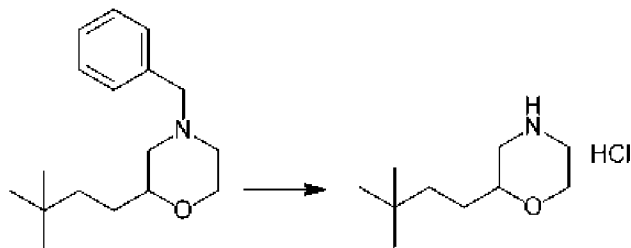
**Стадия 6.**



К раствору 1-(4-бензилморфолин-2-ил)-3,3-диметилбутил-4-метилбензолсульфоната (840 мг, 1,95 ммоль) в THF (5 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1M в THF, 5,84 мл) при 0 °С. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2 мл) и фильтровали. Осадок фильтрата промывали EtOAc. Объединенный раствор EtOAc сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (PE:EA=4:1) с получением 4-бензил-2-(3,3-диметилбутил)морфолина (283 мг, 55,6%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,661 мин. MS (ESI)  $m/z$  262  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 7.

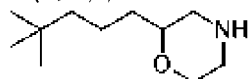


К раствору 4-бензил-2-(3,3-диметилбутил)морфолина (283 мг, 1,08 ммоль) в 50 мл MeOH добавляли 500 мг 10% Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл DCM, добавляли 5 мл 4M HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, концентрировали с получением гидрохлорида 2-(3,3-диметилбутил)морфолина (200 мг, 88,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,488 мин. MS (ESI)  $m/z$  172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Промежуточное соединение E-14

##### 2-(4,4-Диметилпентил)морфолин



#### Стадия 1.

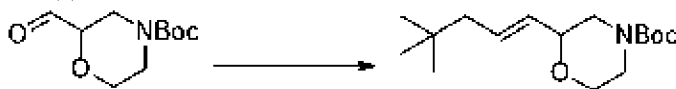


К перемешиваемому раствору оксиллхлорида (1,93 г, 15,2 ммоль) в DCM (40 мл) медленно добавляли DMSO (0,79 мл, 11,0 ммоль) при -78 °С и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при этой температуре. Медленно добавляли раствор трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (3,00 г, 13,8 ммоль) в DCM (10 мл) в

течение 10 минут и перемешивали в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли ТЕА (6,29 г, 62,1 ммоль) и перемешивали в течение 0,5 часа. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры, а затем гасили водой (30 мл). После экстракции DCM (20 мл × 3) органический слой последовательно промывали HCl (10 мл, 1 М), насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл) и затем рассолом (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-2-формилморфолин-4-карбоксилата в виде желтого масла (2 г, выход 67%).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,49 мин; MS (ESI) *m/z* 160 [M-t-Bu]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

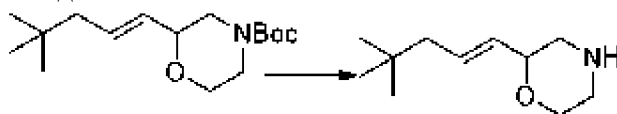


К раствору метансульфоната (3,3-диметилбутил)(трифенил)фосфония (2,05 г, 4,6 ммоль) в THF (30 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 223 мг, 9,2 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-формилморфолин-4-карбоксилата (1,0 г, 4,6 ммоль) в THF (10 мл) и смесь перемешивали при 50°С в течение 4 часов. Добавляли соляную кислоту (1 N) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (20/1) в качестве элюента, с получением трет-бутил-(E)-2-(4,4-диметилпент-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (490 мг, выход 37%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,30 мин; MS (ESI) *m/z* 228 [M-t-Bu]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,72-7,65 (м, 1H), 5,43-5,38 (м, 1H), 4,13 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,88-3,52 (м, 4H), 2,94 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,01 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 0,90 (с, 9H) м. д..

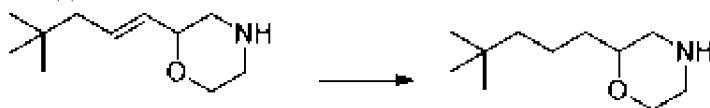
**Стадия 3.**



К перемешиваемому раствору трет-бутил-(E)-2-(4,4-диметилпент-1-ен-1-ил)морфолин-4-карбоксилата (430 мг, 1,4 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCl/диоксан (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционный раствор концентрировали с получением (E)-2-(4,4-диметилпент-1-ен-1-ил)морфолина (250 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,48 мин. MS (ESI) *m/z* 184 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4.**



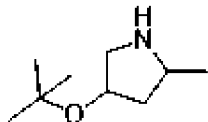
К раствору (E)-2-(4,4-диметилпент-1-ен-1-ил)морфолина (250 мг, 0,77 ммоль) в

MeOH (6 мл) добавляли Pd/C (10%, 100 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 2-(4,4-диметилпентил)морфолина (220 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

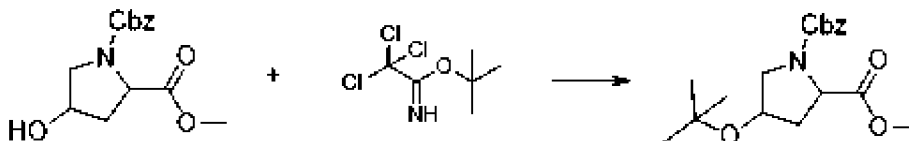
ЖХМС: Время удержания РХ 1,54 мин. MS (ESI)  $m/z$  186 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение E-15

#### 4-(трет-Бутокси)-2-метилпирролидин



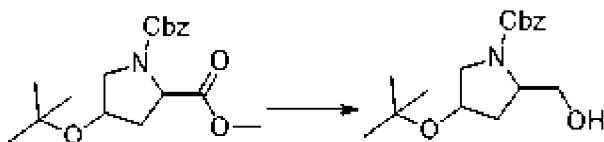
#### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору 1-бензил-2-метил-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,67 г, 20,3 ммоль) в THF (60 мл) добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидат (3,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли дополнительное количество трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидата (3,6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Несколькими порциями добавляли оставшиеся части трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанамидата (29,1 мл). После завершения добавления раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. К реакционной смеси добавляли DCM (60 мл). Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой на силикагеле с получением желаемого соединения 1-бензил-2-метил-4-(трет-бутокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,75 г, 25,7%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,12 мин. MS (ESI)  $m/z$  336 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



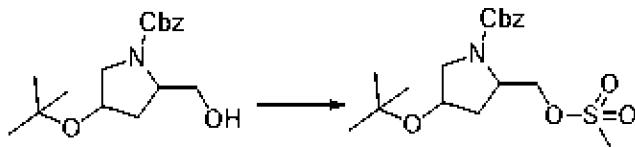
К охлажденному перемешиваемому раствору 1-бензил-2-метил-4-(трет-бутокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,75 г, 4,17 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40,0 мл) добавляли DIBAL-H (1M в толуоле) (20,9 мл) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в атмосфере аргона. Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (40 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с



получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (PE/EA=2/1) с получением целевого соединения бензил-4-(трет-бутокси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (850 мг, 53,0%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,99 мин. MS (ESI)  $m/z$  308 [M+H]<sup>+</sup>.

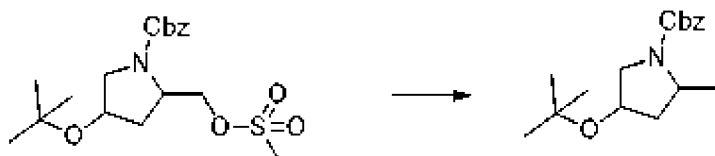
### Стадия 3.



К раствору бензил-4-(трет-бутокси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 2,28 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли MsCl (521 мг, 4,55 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (690 мг, 6,83 ммоль) при температуре бани со льдом. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха в вакууме и остаток растворяли в этилацетате (80 мл). Этилацетатный раствор промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и соляным раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (PE/EA=2/1) с получением целевого соединения бензил-4-(трет-бутокси)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (860 мг, 98,0%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,08 мин. MS (ESI)  $m/z$  386 [M+H]<sup>+</sup>.

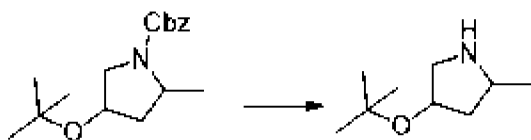
### Стадия 4.



К раствору бензил-4-(трет-бутокси)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (860 мг, 2,23 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли (Bu<sub>4</sub>N)BH<sub>4</sub> (2,29 г, 9,92 ммоль) в атмосфере аргона. Затем смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при той же температуре в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (150 мл). Этилацетатный раствор промывали водой (80 мл) и соляным раствором (150 мл). Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением целевого соединения бензил-4-(трет-бутокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (530 мг, 81,5%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,22 мин. MS (ESI)  $m/z$  314 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Стадия 5.

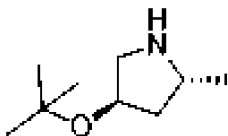


К раствору бензил-4-(трет-бутокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (530 мг, 1,82 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (150 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Смесь разбавляли MeOH (20 мл), фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100% EA) с получением целевого соединения 4-(трет-бутокси)-2-метилпирролидина (70 мг, 24,5%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,35 мин. MS (ESI)  $m/z$  158 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение E-16

*(2R,4R)-4-(трет-бутокси)-2-метилпирролидин*



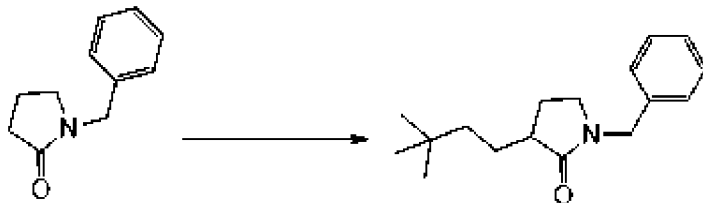
**Промежуточное Соединение E-16** получали существенным образом таким же способом, как и описанное выше **Промежуточное Соединение E-15**.

### Промежуточное соединение E-17

*3-(3,3-Диметилбутил)пирролидин-2-он*



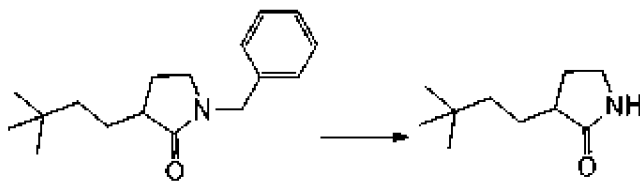
### Стадия 1.



К раствору диизопропиламина (3,18 г, 31,4 ммоль) в THF (50 мл) добавляли *n*-BuLi (13,7 мл, 34,2 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли 1-бензилпирролидин-2-он (5 г, 28,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем добавляли 1-бром-3,3-диметилбутан (7,07 г, 42,8 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при температуре от -78°C до комнатной температуры. Реакцию гасили водой (2 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл). Этилацетатный раствор промывали соляным раствором (50 мл × 2). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью комбинированной флэш-очистки (EA в PE=0-10%), получая 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-он (2,90 г, выход 39,2%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,21 мин. MS (ESI)  $m/z$  260  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2.**

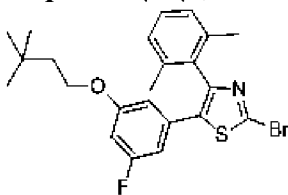


К раствору 1-бензил-3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-она (1,8 г, 6,9 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (4,17 г, 27,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в микроволновой печи при 195 °С в течение 40 мин. Смесь выливали в небольшое количество насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл), экстрагировали ЕА (50 мл). Раствор ЕА промывали соляным раствором (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью комбинированной флэш-очистки (ЕА в РЕ=60%-100%) с получением 3-(3,3-диметилбутил)пирролидин-2-она (500 мг, выход 42,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

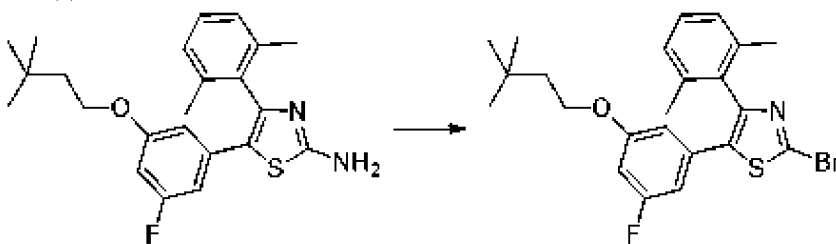
ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,89 мин. MS (ESI)  $m/z$  170  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение Г-1а**

**2-Бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол**



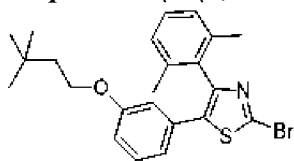
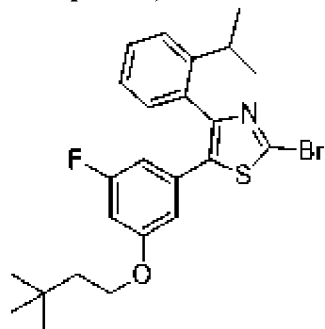
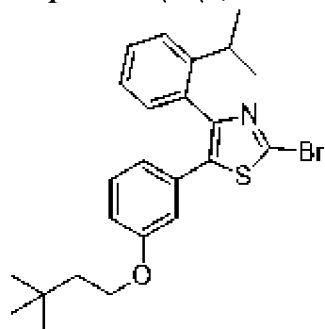
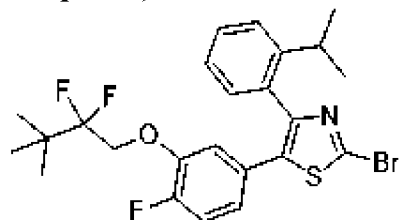
**Стадия 1.**

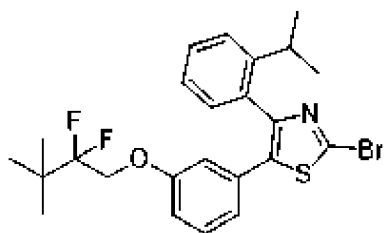


К раствору 5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин (Промежуточное соединение С-11) (1,00 г, 2,52 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8,0 мл) добавляли  $\text{CuBr}_2$  (561 мг, 2,52 ммоль) и трет-бутилнитрит (259 мг, 2,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали SGC (РЕ/ЕА=50/1) с получением 2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазола в виде твердого вещества красного цвета (980 мг, 84%).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  464  $[M+H]^+$ .

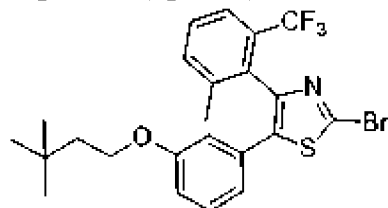
Следующие промежуточные соединения получали существенным образом таким же способом, что и Промежуточное соединение Г-1а, с использованием подходящего промежуточного соединения С-хх.

**Промежуточное соединение G-1b****2-Бromo-5-(3-(3,3-диметилбутоксн)-5-фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол****Промежуточное соединение G-2a****2-Бromo-5-(3-(3,3-диметилбутоксн)-5-фторофенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол****Промежуточное соединение G-2b****2-Бromo-5-(3-(3,3-диметилбутоксн)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол****Промежуточное соединение G-3****2-Бromo-5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксн)-4-фторофенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол****Промежуточное соединение G-4****2-Бromo-5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксн)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол**



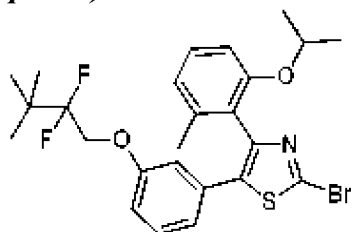
**Промежуточное соединение G-5**

*2-Бromo-5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол*



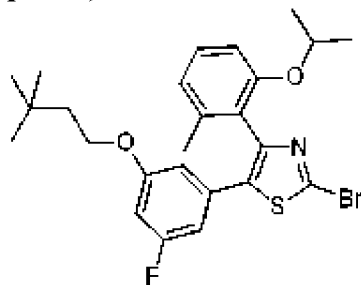
**Промежуточное соединение G-6**

*2-Бromo-5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол*



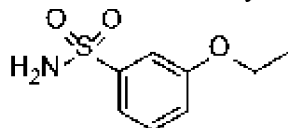
**Промежуточное соединение G-7**

*2-Бromo-5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол*



**Промежуточное соединение R-1**

*3-Этоксibenзолсульфонамид*



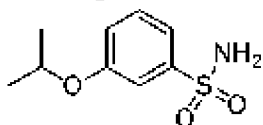
К перемешиваемому раствору 1-бром-3-этоксibenзола (1,10 г, 5,47 ммоль) в THF (100 мл) медленно добавляли n-BuLi (701 мг, 10,9 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C. После перемешивания реакционной смеси при -78 °C в течение 2 ч добавляли SO<sub>2</sub> (1,75 г, 27,4 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. Реакционной

смеси давали нагреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (50 мл). К этому раствору добавляли NCS (1,1 г, 8,21 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч добавляют концентрированный  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часа. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Этилацетатный раствор промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-этоксibenзолсульфонамида (829 мг, 75,3%).

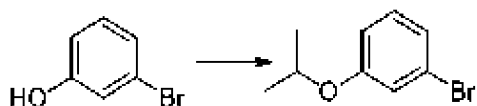
ЖХМС: Время удержания РХ 1,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  218  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

### Промежуточное соединение R-2

#### 3-Изопропоксибензолсульфонамид



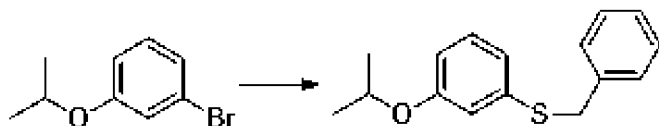
#### Стадия 1.



К раствору 3-бромфенола (1,00 г, 5,78 ммоль) и 2-йодпропана (1,18 г, 6,94 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (1,04 г, 7,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55 °С в течение 12 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли воду (20 мл). Полученный водный раствор затем экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  2). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали SGC (PE/EA=10:1) с получением 1-бром-3-изопропоксибензола (880 мг, выход 70,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  216  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

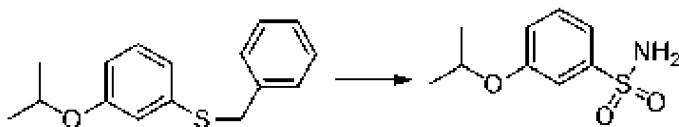
#### Стадия 2.



К раствору 1-бром-3-изопропоксибензола (670 мг, 3,12 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли фенилметантиол (721 мг, 4,67 ммоль), N, N-диизопропилэтиламин (805 мг, 6,23 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (180 мг, 0,312 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (143 мг, 0,156 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере аргона в течение 3 часов. Смесь тестировали с помощью TLC, чтобы подтвердить, что исходные материалы были израсходованы. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (60 мл).

Затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=20:1) с получением бензил(3-изопропоксифенил)сульфана (800 мг, выход 89%) в виде бесцветного масла.

### Стадия 3.

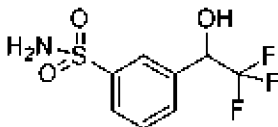


К раствору бензил(3-изопропоксифенил)сульфана (1,00 г, 3,47 ммоль) в смеси уксусной кислоты/воды (10 мл/5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (1,39 г, 10,4 ммоль) при 0 °С и перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали при 25 °С до полного расходования реагента (около 3 ч). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Водный раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в дихлорметане (10 мл). К этому раствору добавляли концентрированный гидроксид аммония (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Два слоя были разделены. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-изопропоксибензолсульфонамида (600 мг, выход 80,4%) в виде твердого вещества.

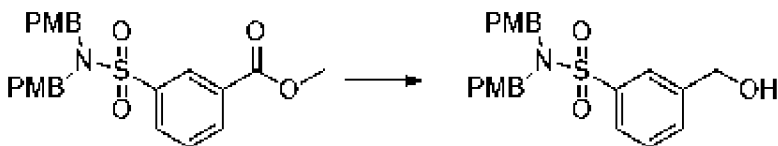
ЖХМС: LC: Время удержания 1,78 мин. MS (ESI) m/z 216 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение R-3

#### 3-(2,2,2-Трифтор-1-гидроксиэтил)бензолсульфонамид



### Стадия 1.

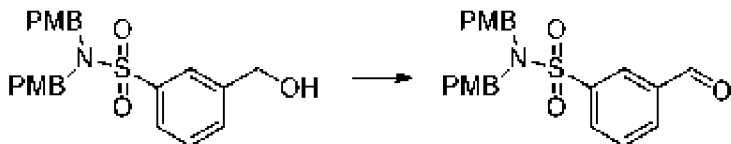


К раствору метил-3-[бис[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]бензоата (2,00 г, 4,39 ммоль) в THF (15 мл) по каплям добавляли LiBH<sub>4</sub> (2,00 М, 22,0 мл, 0,0439 моль) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 18 °С в течение 16 часов. ЖХМС показала, что стартовый материал был израсходован, но была обнаружена необходимая МС. Реакцию гасили HCl (15 мл, 2М). Водный раствор экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают досуха с получением

неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением 3-(гидроксиметил)-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (1,80 г, выход 95,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,93 мин. MS (ESI) m/z 450 [M+Na]<sup>+</sup>

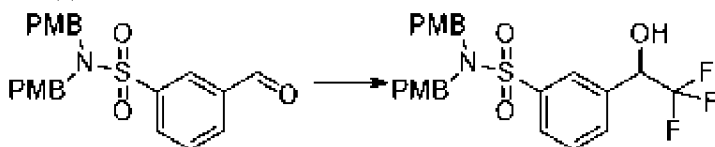
**Стадия 2.**



К перемешиваемому раствору 3-(гидроксиметил)-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (1,80 г, 4,21 ммоль) в сухом DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (10,7 г, 25,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. ЖХМС показала, что стартовый материал был израсходован, но была обнаружена необходимая МС. К смеси добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мл) и Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15 мл). Полученный водный раствор экстрагировали DCM (8 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением 3-формил-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-бензолсульфонамида (1,70 г, выход 94,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,04 мин. MS (ESI) m/z 448 [M+Na]<sup>+</sup>

**Стадия 3.**

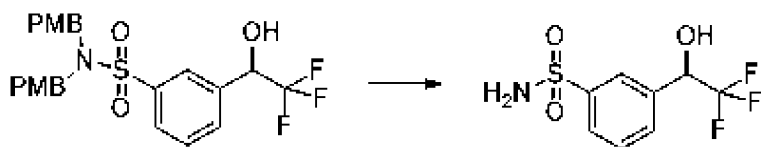


К раствору 3-формил-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (1,70 г, 4,00 ммоль) в THF (12 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (2,27 г, 16,0 ммоль) при 0 °С, затем TBAF (1 мл, 2 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество TBAF (15 мл, 30 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли HCl (1 М, 15 мл). Полученный водный раствор экстрагировали EA (15 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной TLC (PE/EA=2/1) с получением N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (0,440 г, выход 17,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,04 мин. MS (ESI) m/z 518 [M+Na]<sup>+</sup>

**Стадия 4.**



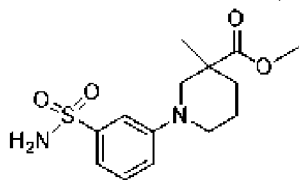


К раствору N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (0,440 г, 0,888 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,506 г, 4,44 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. ЖХМС показала, что исходный материал полностью израсходован, и был обнаружен желаемый MS. Смесь выпаривали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной HPLC с получением 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензолсульфонамида (0,0800 г, выход 35,3%) в виде белого твердого вещества.

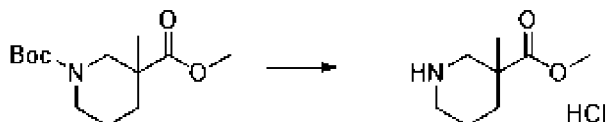
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,18 (м, 1H) м. д..

#### Промежуточное соединение R-4

##### *Метил 3-метил-1-(3-сульфамойлфенил)пиперидин-3-карбоксилат*

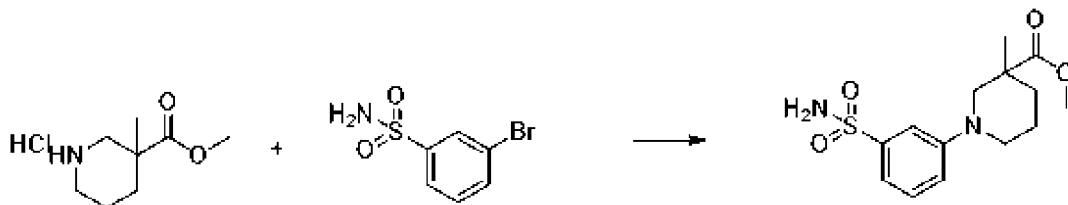


#### Стадия 1.



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (2,00 г, 7,77 ммоль) в диоксане (10,0 мл) добавляли HCl в диоксане (4,00 M, 11,2 мл, 44,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. TLC (PE/EA=8/1) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось новое пятно. Смесь выпаривали досуха с получением гидрохлорида метил-3-метилпиперидин-3-карбоксилата (0,140 г, выход 99,7%) в виде белого твердого вещества.

#### Стадия 2.



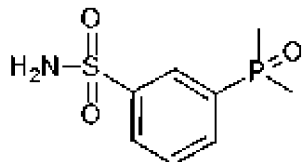
К раствору гидрохлорида метил-3-метилпиперидин-3-карбоксилата (0,500 г, 2,58 ммоль) в DMSO (8,00 мл) добавляли 3-бромбензолсульфонамид (0,508 г, 2,15 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,714 г, 5,16 ммоль), CuI (30,0%, 0,328 г, 0,516 ммоль) и L-пролин (0,0892 г, 0,775 ммоль). Смесь продували N<sub>2</sub> три раза. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов.

ЖХМС показала желаемый MS. К смеси добавляли H<sub>2</sub>O (16 мл). Полученный водный раствор экстрагировали EA (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют досуха с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной HPLC с получением метил-3-метил-1-(3-сульфоамилфенил)пиперидин-3-карбоксилата (0,100 г, выход 12,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

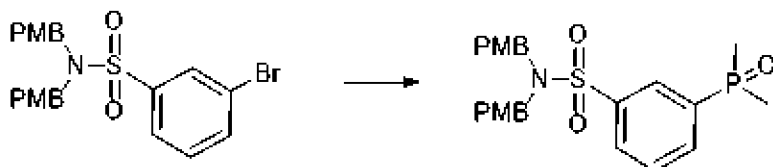
ЖХМС: Время удержания РХ 1,82 мин. MS (ESI)  $m/z$  313 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение R-6

#### 3-(Диметилфосфорил)бензолсульфонамид



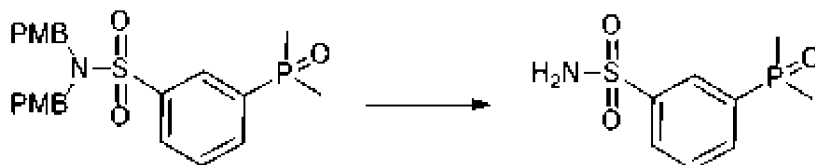
#### Стадия 1.



К раствору 3-бром-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (476 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли диметилфосфиноксид (78,1 мг, 1,0 ммоль), TEA (152 мг, 1,5 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (35,3 мг, 0,0483 ммоль) и Xantphos (116 мг, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня, при 60 °C в течение 1 дня и при 100 °C в течение 1 дня. Летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле на приборе Biotage (DCM/MeOH=от 20/1 до 10/1) с получением 3-диметилфосфорил-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (400 мг, 84%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,82 мин. MS (ESI)  $m/z$  474 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

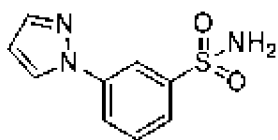
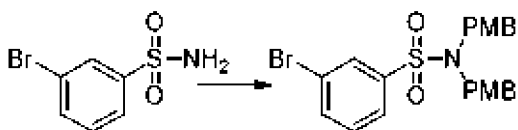


TFA (1,0 мл) добавляли к 3-диметилфосфорил-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамиду (400 мг, 0,845 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением 3-диметилфосфорилбензолсульфонамида (180 мг, 91%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 0,91 мин. MS (ESI)  $m/z$  234 [M+H]<sup>+</sup>

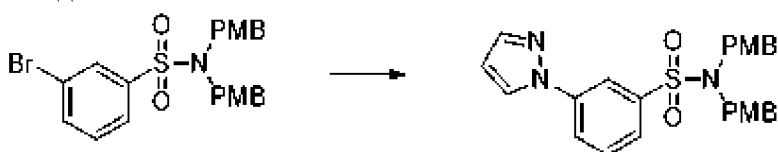
### Промежуточное соединение R-7

#### 3-(1H-Пиразол-1-ил)бензолсульфонамид

**Стадия 1.**

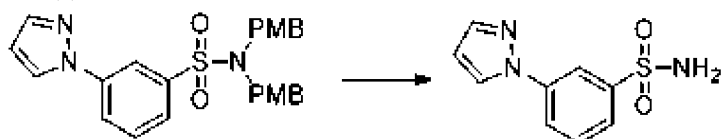
К раствору 3-бромбензолсульфонамида (5,37 г, 22,7 ммоль) в 2-бутаноне (120 мл) добавляли PMBCl (10,68 г, 68,2 ммоль), NaI (341 мг, 2,3 ммоль) и  $K_2CO_3$  (9,41 г, 68,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (80 мл). Раствор DCM промывали водой (60 мл  $\times$  3), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)бензолсульфонамида (7,78 г, 71,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  500  $[M+Na]^+$ .

**Стадия 2.**

К раствору 3-бром-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (1,43 г, 3,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) добавляли 1H-пиразол (306 мг, 4,5 ммоль), трет-бутоксид натрия (721 мг, 7,5 ммоль), CuI (57 мг, кот) и 1,10-фенантролин (108 мг, кот) в перчаточной камере. Полученная смесь подвергалась реакции при 120 °С в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (80 мл), водой (80 мл) и соляным раствором. Объединенные органические растворы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали FCC (PE/EA=1/1) с получением целевого соединения, N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-пиразол-1-илбензолсульфонамида (600 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ: 2,19 мин. MS (ESI)  $m/z$  464  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3.**

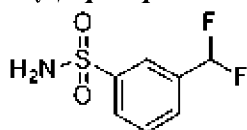
К раствору N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-пиразол-1-илбензолсульфонамида (700 мг, 1,51 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (5,0 мл). Полученная смесь

подвергалась реакции при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (50 мл). Раствор DCM промывали водой (50 мл × 2), насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и соляным раствором. Раствор DCM сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (PE/EA=1/1) с получением целевого соединения, 3-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамида (230 мг, 68%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

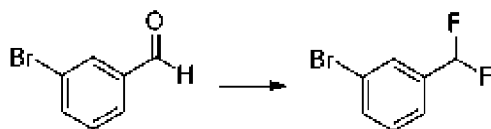
ЖХМС: Время удержания РХ: 1,59 мин. MS (ESI)  $m/z$  224 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение R-8

#### 3-(Дифторометил)бензолсульфонамид



#### Стадия 1.

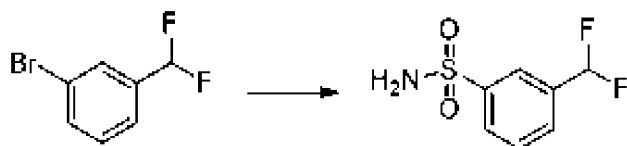


К раствору 3-бромбензальдегида (2,0 г, 10,8 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (2,86 мл, 21,6 ммоль) на бане со льдом. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи перед гашением путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (80 мл). После разделения органический раствор промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаточное масло очищали с помощью FCC (PE=100%), получая желаемое соединение, 1-бром-3-(дифторметил)бензол (1,20 г, 54%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ: 1,36 мин. MS (ESI)  $m/z$  207 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, J=8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8 Гц, 1H), 6,77-6,49 (т, J=56,4 Гц; 56 Гц, 1H) м. д..

#### Стадия 2.



К раствору 1-бром-3-(дифторметил)бензола (1,2 г, 5,80 ммоль) в сухом THF (12,0 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в THF, 2,96 мл) при -78 °С. После перемешивания в течение 1 ч в колбу вливали диоксид серы (жидкий). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли DCM (12,0 мл). К этому раствору добавляли NCS (1,16 г, 8,7 ммоль). Через 30 мин добавляли концентрированный NH<sub>4</sub>OH (12,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

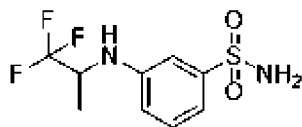
Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (80 мл). Этилацетатный раствор промывали водой (100 мл × 2), рассолом и сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (DCM/MeOH=20/1) с получением желаемого соединения, 3-(дифторметил)бензолсульфонамида (780 мг, 65%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 0,81 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдалось.

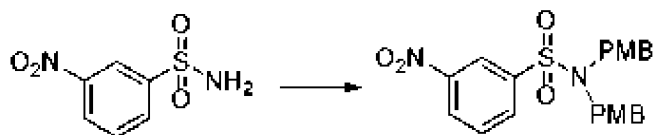
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,04-7,76 (м, 4H), 7,54 (с, 2H), 7,33-7,06 (т,  $J=55.6$  Гц; 55.2 Гц, 1H) м. д..

### Промежуточное соединение R-9

#### 3-((1,1,1-Трифторопропан-2-ил)амино)бензолсульфонамид



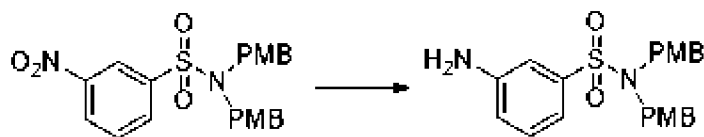
#### Стадия 1.



К раствору 3-нитробензолсульфонамида (5,05 г, 25,0 ммоль) в 2-бутаноне (100 мл) добавляли РМВСI (11,75 г, 75,0 ммоль), NaI (375 мг, 2,50 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10,35 г, 75,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при 85°C в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (150 мл). Раствор DCM промывали водой (200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением целевого соединения N, N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (9,2 г, 83,17%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,22 мин. MS (ESI)  $m/z$  465  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### Стадия 2.

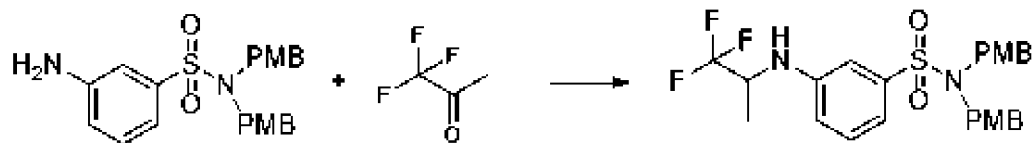


К раствору N, N-бис(4-метоксибензил)-3-нитробензолсульфонамида (9,20 г, 20,8 ммоль) в метаноле (60 мл) и воде (12 мл) добавляли порошок железа (11,6 г, 207,9 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (11,10 г, 207,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (300 мл), фильтровали через целитовую пробку. Фильтрат промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха в вакууме и неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой с получением 3-амино-N, N-бис(4-метоксибензил)бензолсульфонамида (4,26 г, выход 49,7%) в виде белого

твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,10 мин. MS (ESI)  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3.**

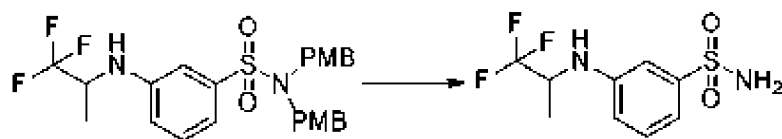


К суспензии 3-амино-N,N-бис(4-метоксибензил)бензолсульфонамида (824 мг, 2,0 ммоль) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (264 мг, 5,0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) на бане со льдом добавляли чистую TFA (2,22 мл, 30,0 ммоль) по каплям с такой скоростью, чтобы внутренняя температура была ниже 5 °С. Затем добавляли 1,1,1-трифторпропан-2-он (560 мг, 5,0 ммоль) в течение 5 минут в атмосфере аргона. После перемешивания в течение ночи смесь медленно выливали в насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (60 мл) при 0 °С. Затем смесь нейтрализовали порционным добавлением твердого  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь перемешивали 30 мин и отфильтровывали выпавшее в осадок твердое вещество. Две фазы фильтрата разделяли и водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха с получением

N,N-бис(4-метоксибензил)-3-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензолсульфонамида (755 мг) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,17 мин. MS (ESI)  $m/z$  509  $[M+H]^+$ .

**Стадия 4.**

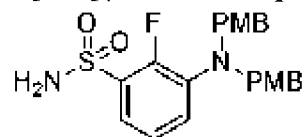


К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-3-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензолсульфонамида (755 мг, 1,48 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Аликвота, проверенная анализом ЖХМС, показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали досуха, продувая азотом, и затем выливали в воду (60 мл). Затем водный раствор экстрагировали DCM (60 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением целевого соединения 3-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)бензолсульфонамид (170 мг, выход 42,7%) в виде желтого масла.

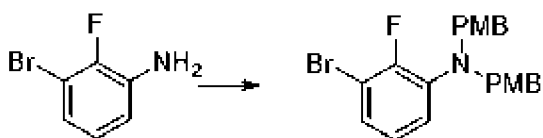
ЖХМС: Время задержки LC 1,83 мин. MS (ESI)  $m/z$  269  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение R-10**

**3-[бис(4-Метоксифенил)метил]амино]-2-фтор-бензолсульфонамид**



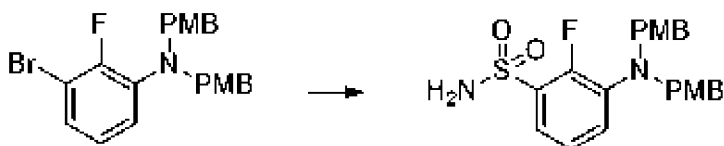
**Стадия 1.**



К раствору 3-бром-2-фторанилина (2,5 г, 13,2 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли NaN (1,32 г, 32,9 ммоль) при 0 °С на бане со льдом. После перемешивания смеси в течение 30 мин по каплям добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (4,28 мл, 31,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь осторожно выливали в 100 мл льда. Два слоя разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением указанного в заголовке соединения, 3-бром-2-фтор-N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]анилина (5,86 г, 98%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,45 мин. MS (ESI)  $m/z$  432 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

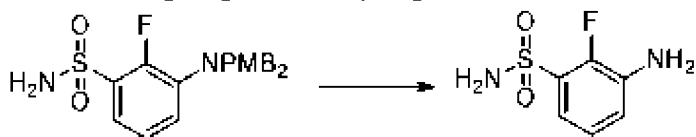


К раствору 3-бром-2-фтор-N,N-бис(4-метоксибензил)анилина (2,0 г, 4,65 ммоль) в сухом THF (12,0 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 2,23 мл) по каплям при -78 °С. После перемешивания в течение 1 ч в колбу вливали диоксид серы (жидкий). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли DCM (20,0 мл). К раствору DCM добавляли NCS (931 мг, 6,97 ммоль). Через 30 мин конц. добавляли NH<sub>4</sub>OH (20,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли продуванием азотом. Остаток растворяли в DCM (100 мл). Раствор DCM промывали водой (100 мл × 2), рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации и концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью FCC (DCM/MeOH=10/1) с получением целевого соединения, 3-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-2-фторбензолсульфонамида (1,20 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ: 1,72 мин. MS (ESI)  $m/z$  431 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение R-11

##### 3-Амино-2-фторбензолсульфонамид



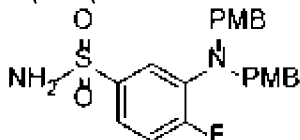
К раствору Промежуточного соединения R-10 (2,5 г, 5,81 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (10,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при 75 °С в течение 2 часов.

Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и соляным раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью SGC (PE:EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, 77,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,390, MS (ESI): *m/z* 191,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение R-12

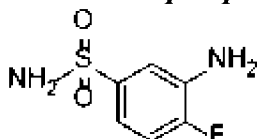
*3-(бис(4-Метоксибензил)амино)-4-фторобензолсульфонамид*



Промежуточное соединение R-12 готовили так же, как промежуточное соединение R-10.

### Промежуточное соединение R-13

*3-Амино-4-фторобензолсульфонамид*

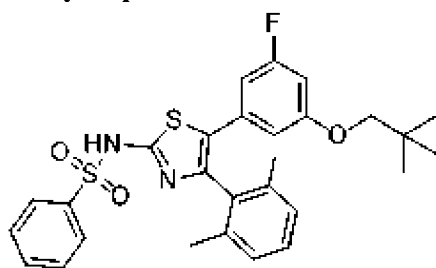


Промежуточное соединение R-13 готовили так же, как промежуточное соединение R-11.

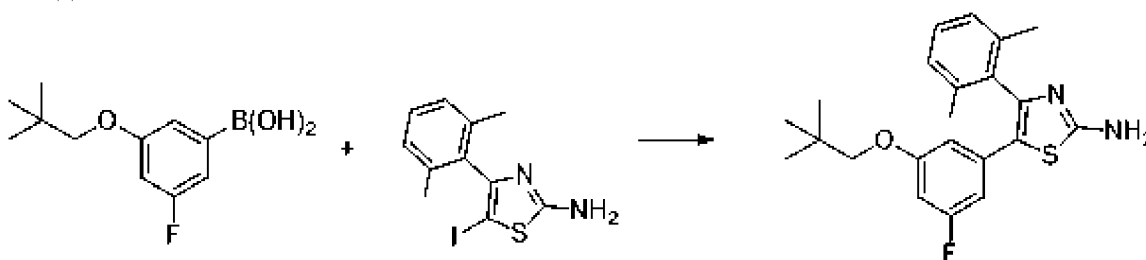
### Подготовка Примеров

#### Пример 1.

*N-(4-(2,6-Диметилфенил)-5-(3-фторо-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид*



#### Стадия 1.



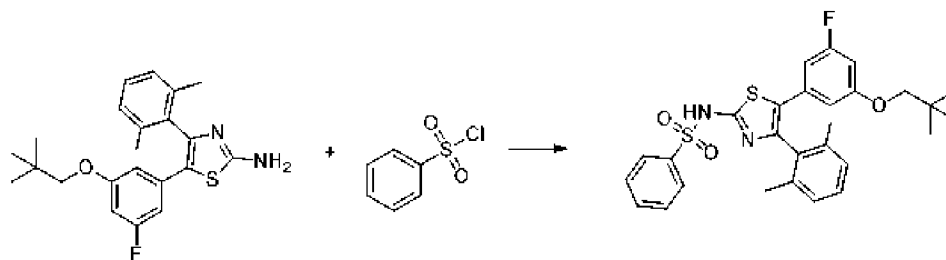
К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения D-6 (800 мг, 2,42



ммоль) в толуоле/этаноле/H<sub>2</sub>O (30/15/7,5 мл) добавляли **Промежуточное соединение В-2b** (602 мг, 2,67 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (280 мг, 0,24 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (770 мг, 7,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 55%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI) *m/z* 385 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2.



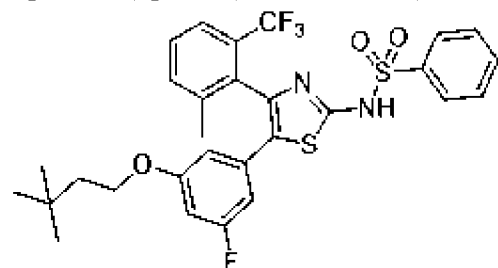
К раствору 4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фтор-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-амин (510 мг, 1,3 ммоль) в пиридине (8 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (1,17 г, 6,63 ммоль) при 25 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После этого реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (8 мл × 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (184 мг, 26,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Время удержания РХ 2,42 мин. MS (ESI) *m/z* 525 [M+H]<sup>+</sup>.

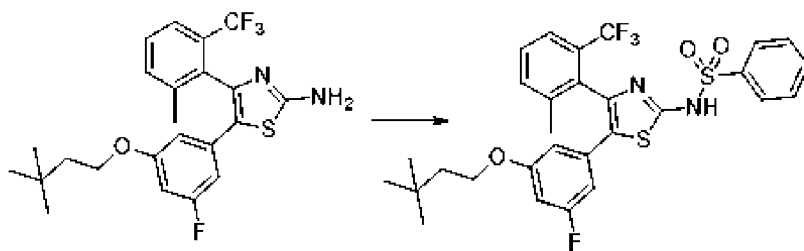
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98-8,11 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,13-7,15 (м, 2H), 6,45-6,49 (м, 1H) 6,37-3,38 (м, 1H), 6,25-6,38 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,13 (с, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..

### Пример 2.

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутокс)-5-фторофенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



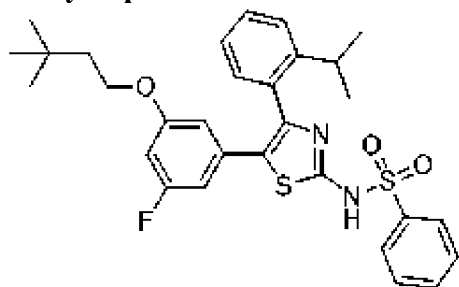
К раствору 5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-[2-метил-6-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (**Промежуточное Соединение С-8**) (130 мг, 0,287 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (75,8 мг, 0,431 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли соляным раствором (30 мл). Полученный водный раствор экстрагировали ЕА (30 мл × 3). Органические слои объединяли и промывали соляным раствором (40 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт обрабатывали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (690 мг, 5 ммоль) в MeOH. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (62,5 мг, 36,7%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,424 мин. MS (ESI)  $m/z$  593  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

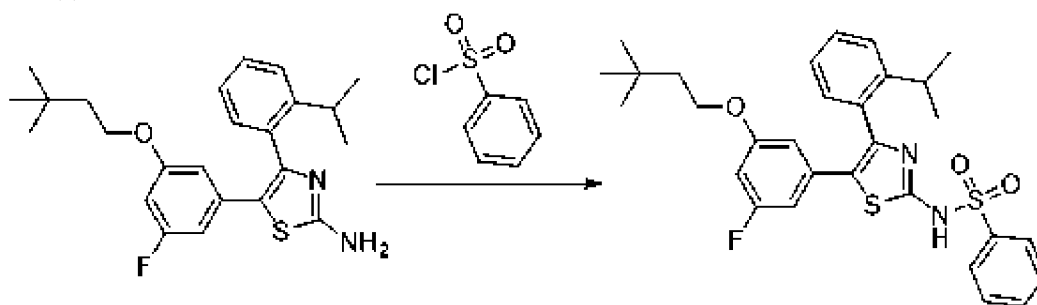
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,80 (с, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,67-7,48 (м, 6H), 6,48 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 6,31 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,62 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д.

### Пример 3

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



К раствору **Промежуточного соединения С-7** (220,0 мг, 0,53 ммоль) в пиридине (5,0 мл) добавляли DMAP (65,1 мг, 0,53 ммоль), а затем бензолсульфонилхлорид (283,0 мг, 1,6

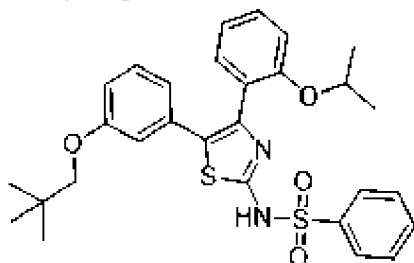
ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Раствор гасили H<sub>2</sub>O (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенный органический слой промывали водным раствором соли (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (40,6 мг, 13,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,51 мин. MS (ESI)  $m/z$  554 [M+H]<sup>+</sup>.

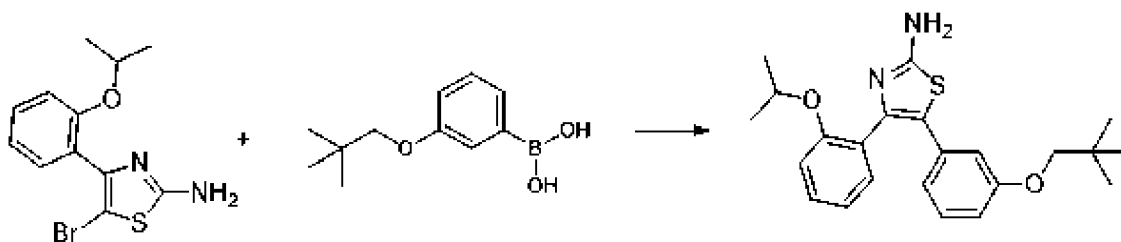
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04-7,97 (м, 2H), 7,61-7,38 (м, 5H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,49-6,36 (м, 2H), 6,33-6,31 (с, 1H), 3,65 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,85-2,78 (м, 1H), 1,58 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,10-1,02 (м, 6H), 0,91 (с, 9H) м. д..

#### Пример 4.

#### N-(4-(2-Изопропоксифенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид



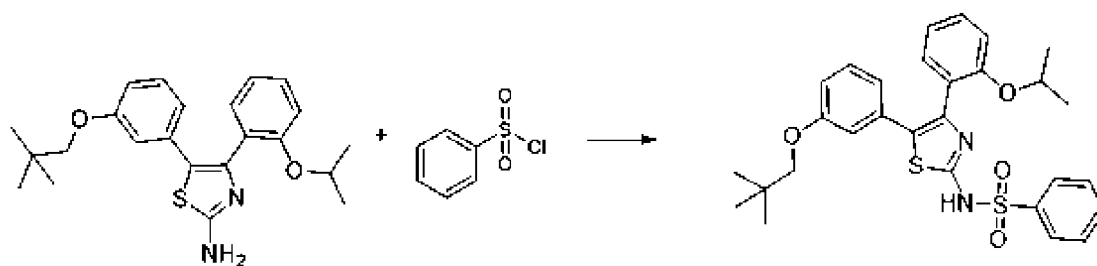
#### Стадия 1.



К раствору **промежуточного соединения В-8** (500 мг, 1,60 ммоль) в толуоле/этаноле/H<sub>2</sub>O (3,5 мл, об./об./об.=4/2/1) добавляли (3-(неопентилокси)фенил)бороновую кислоту (400 мг, 1,92 ммоль), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (185 мг, 0,16 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (510 мг, 4,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=3/1) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 91,6%) в виде красно-коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,97 мин. MS (ESI)  $m/z$  397 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



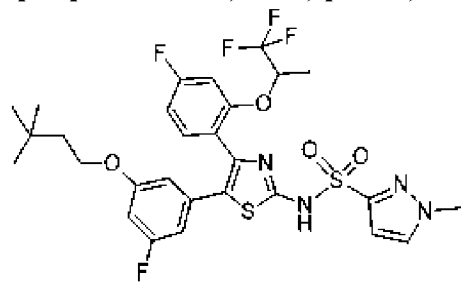
К раствору 4-(2-изопропоксифенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-амина (100 мг, 0,25 ммоль) в безводном пиридине (3 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (88,5 мг, 0,5 ммоль) после продувки атмосферой аргона и охлаждения до 0°C на бане со льдом. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой (80 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой снова промывают водой (80 мл) и рассолом (80 мл), сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (66,8 мг, 49,4%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,33 мин. MS (ESI)  $m/z$  537 [M+H]<sup>+</sup>.

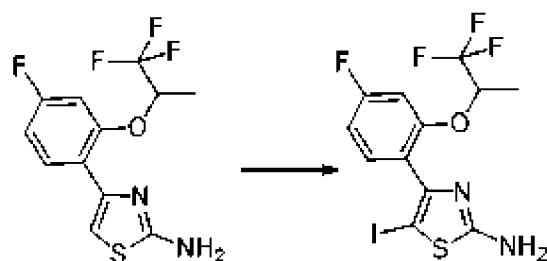
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, , хлороформ-*d*)  $\delta$  8,01 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,32 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,13 (дд,  $J=16,1, 7,9$  Гц, 2H), 6,98 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,84-6,73 (м, 4H), 4,62 (дт,  $J=12,0, 6,0$  Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,33 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H), 0,99 (с, 9H) м. д..

### Пример 5

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(4-фторо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)тиазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид**



### Стадия 1.

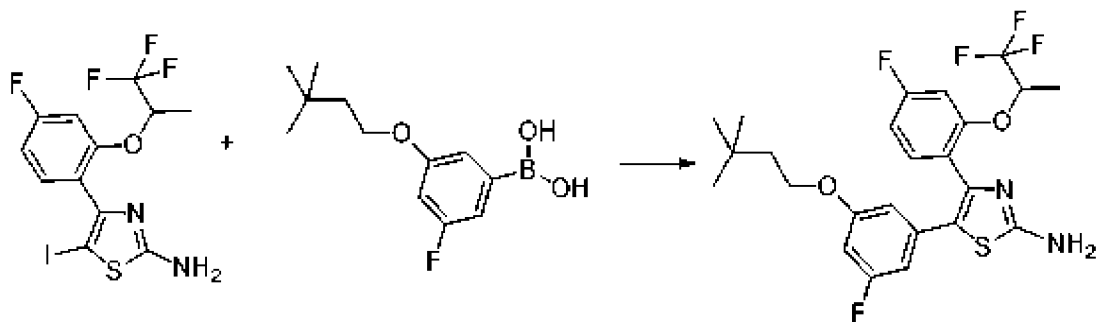


К раствору 4-(4-фтор-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)тиазол-2-амина (1,4 г, 4,6 ммоль) в DMFA (20 мл) добавляли 1-йодопирролидин-2,5-дион (1,00 г, 4,6 ммоль) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли воду (70 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2

часов. Смесь фильтровали, получая 4-(4-фтор-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-5-йодтиазол-2-амин (1,50 г, выход 76%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  433 [M+H]<sup>+</sup>.

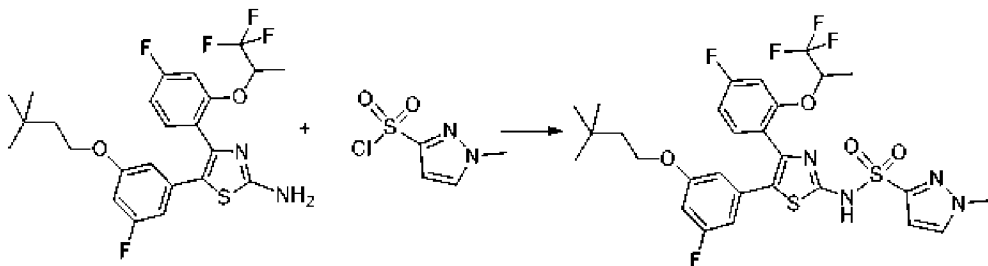
### Стадия 2.



К перемешиваемому раствору 4-(4-фтор-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)-5-йодтиазол-2-амин (1,40 г, 3,2 ммоль) в толуоле/EtOH/H<sub>2</sub>O (80 мл/40 мл/20 мл) добавляли [3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]бороновую кислоту (**Промежуточное соединение D-1**) (1,56 г, 6,50 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (858 мг, 8,1 ммоль) при продувке Ar при комнатной температуре в течение 1 мин. К этой системе добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (374 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С при перемешивании в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом комбинированной флэш-памяти (ЕА в РЕ=0-30%), получая указанное в заголовке соединение (1,30 г, выход 64%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,21 мин. MS (ESI)  $m/z$  501 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.



К раствору 5-(3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил)-4-(4-фтор-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)фенил)тиазола -2-амин (300 мг, 0,6 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонилхлорид (325 мг, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали при 130 °С в микроволновой печи в течение 2 часов. Затем реакцию гасили водой (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали ЕА (50 мл x 2). Раствор ЕА промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC (MeCN-H<sub>2</sub>O/0,05%ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества.

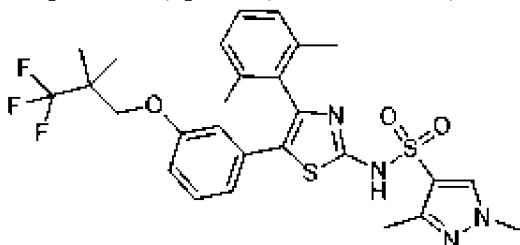
ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,22 мин,  $m/z$  645 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>): 7,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,13 (дд,

$J=2,4, 6,8$  Гц, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 6,71 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 6,53-6,50 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,06-5,00 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,87-3,76 (м, 2H), 1,62 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,26 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,95 (с, 9H) м. д..

### Пример 6

**N-(4-(2,6-Диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид**



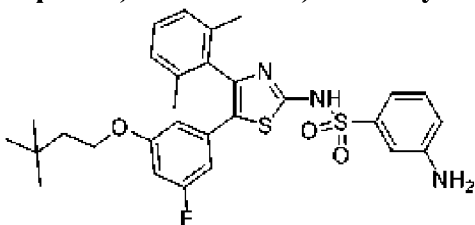
Указанное в заголовке соединение синтезировали так же, как в **Примере 5**, Стадии 3, сочетанием **Промежуточного Соединения С-5** с 1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлоридом.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,21 мин. MS (ESI)  $m/z$  579  $[M+H]^+$ .

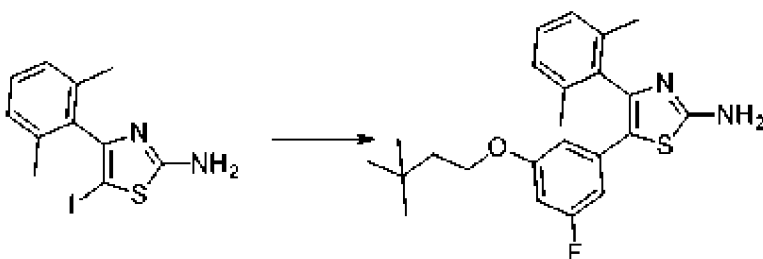
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  9,13 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 3H), 6,80-6,78 (м, 1H), 6,73-6,71 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,16 (с, 6H), 1,21 (с, 6H) м. д..

### Пример 7

**3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.

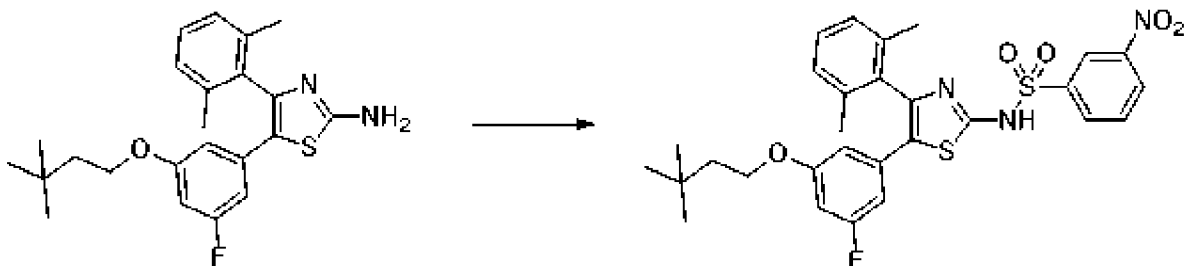


К раствору 4-(2,6-диметилфенил)-5-иодтиазол-2-амина (**Промежуточное соединение В-2b**) (1,00 г, 3,03 ммоль) в толуоле (30 мл), этаноле (15 мл) и воде (8 мл) добавляли [3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил]бороновую кислоту (**Промежуточное соединение D-1**) (873 мг, 3,63 ммоль), карбонат натрия (963 мг, 9,09 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (350 мг, кат.). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Смесь концентрировали при пониженном давлении.

Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали рассолом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали *in vacuo* и остаток очищали комбинированной флэш-хроматографией (РЕ/ЕА=3/1), с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г, 86%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,15 мин. MS (ESI)  $m/z$  399 [M+H]<sup>+</sup>.

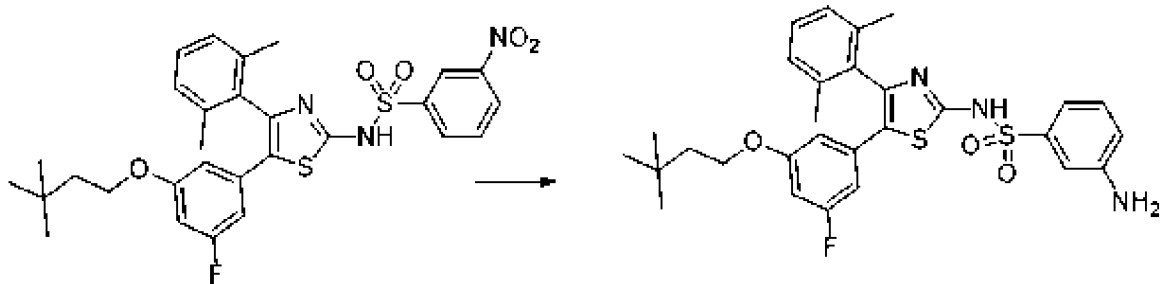
### Стадия 2.



К раствору 5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (1,0 г, 2,51 ммоль) в пиридине (10,0 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилхлорид (1,67 г, 7,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130 °С в микроволновой печи в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (80 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). После разделения двух слоев органический раствор промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (РЕ/ЕА=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, 53%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,35 мин. MS (ESI)  $m/z$  584 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.



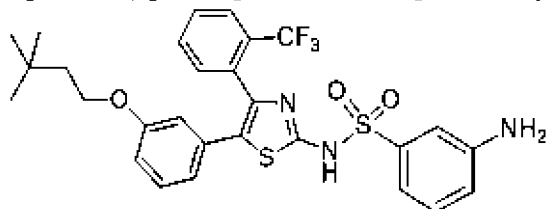
К раствору N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида (780 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (9,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл), добавляли Zn (3,47 г, 53,5 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (2,89 г, 53,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой (100 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI)  $m/z$  554 [M+H]<sup>+</sup>.

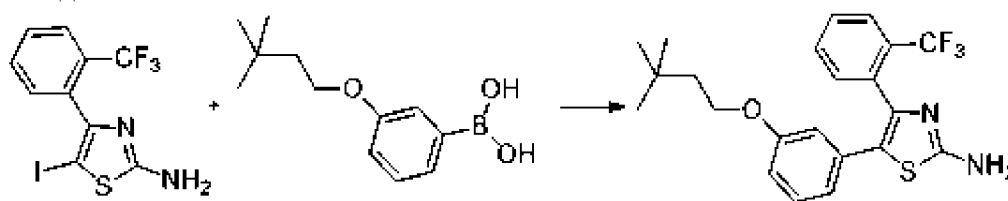
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 7,37 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,27 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,84 (дд,  $J=8,0, 1,4$  Гц, 1H), 6,47 (дт,  $J=10,4, 2,2$  Гц, 1H), 6,40-6,30 (м, 2H), 3,68 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,62 (с, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д.

### Пример 8

#### 3-Амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-ил]бензолсульфонамид



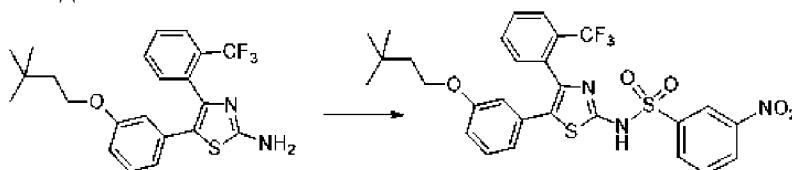
#### Стадия 1.



Смесь 5-йод-4-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (**Промежуточное соединение В-9**) (700 мг, 1,89 ммоль), [3-(3,3-диметилбутоксифенил)бороновой кислоты (**Промежуточное соединение D-2**) (546 мг, 2,46 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (601 мг, 5,67 ммоль), тетраакис(трифенилфосфин)палладия (235 мг, кат.) в толуоле (20 мл), этаноле (10 мл) и воде (5 мл) нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере аргона. Смесь концентрировали и остаток очищали методом комбинированной флэш-хроматографии (РЕ/ЕА=2/1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,09 мин. MS (ESI)  $m/z$  421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 2.

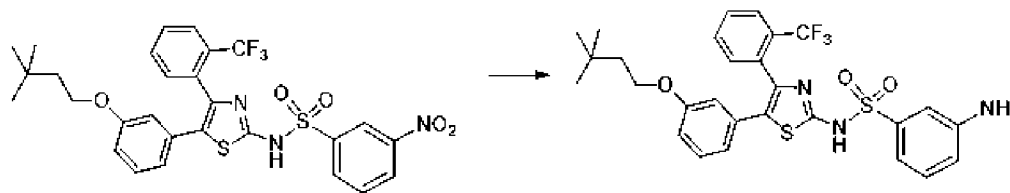


К раствору 5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (750 мг, 1,78 ммоль) в пиридине (10,0 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилхлорид (1,19 г, 5,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130 °С в микроволновой печи в течение 3 часов. После удаления растворителя продувкой азотом остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (РЕ/ЕА=2/1) с получением желаемого соединения, N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида (570 мг, 53%) в виде коричневого твердого вещества.



ЖХМС: Время удержания РХ 2,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  606  $[M+H]^+$ .

### Стадия 3.



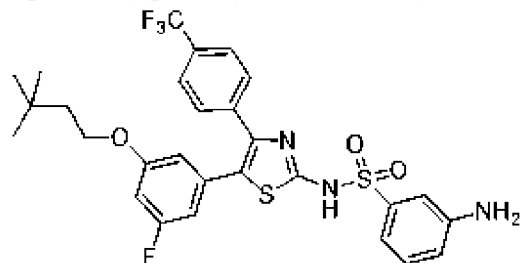
Смесь N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил]-4-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-ил]-3-нитробензолсульфонамида (400 мг, 0,66 ммоль), Zn порошка (1,72 г, 26,4 ммоль),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1,43 г, 26,4 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (9,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3,0 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в воде (80 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои объединяли и промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 92%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,18 мин. MS (ESI)  $m/z$  576  $[M+H]^+$ .

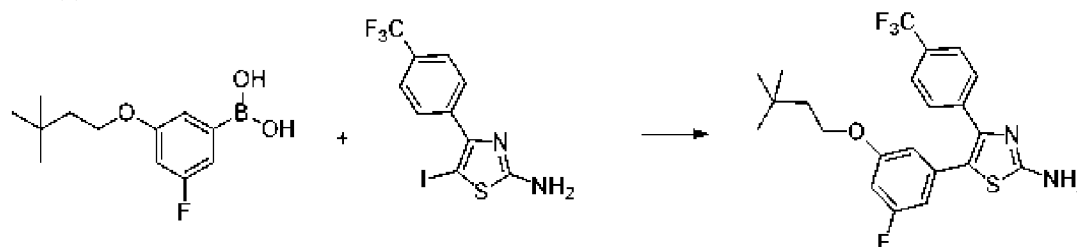
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,74 (с, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,31 (с, 5H), 7,10 (дд,  $J=25.1, 17.1$  Гц, 2H), 6,68 (дд,  $J=34.2, 7.3$  Гц, 3H), 6,47 (с, 1H), 3,69 (с, 2H), 1,61 (т,  $J=7.3$  Гц, 2H), 1,28 (с, 1H), 0,94 (с, 9H) м. д..

### Пример 9

#### 3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид



### Стадия 1.

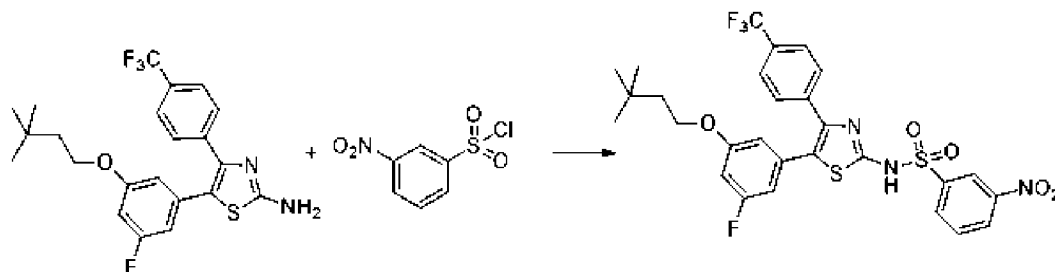


К раствору 5-иод-4-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (1,67 г, 4,51 ммоль), промежуточного соединения **D-1** (3,06 г, 13,5 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,43 г, 13,5 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (300 мг) в смеси толуола/ $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (4/2/1) (7 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью SGC

(PE:EA=5:1) с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с получением 5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (239 мг, выход 12,1%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,26 мин. MS (ESI)  $m/z$  439 [M+H]<sup>+</sup>.

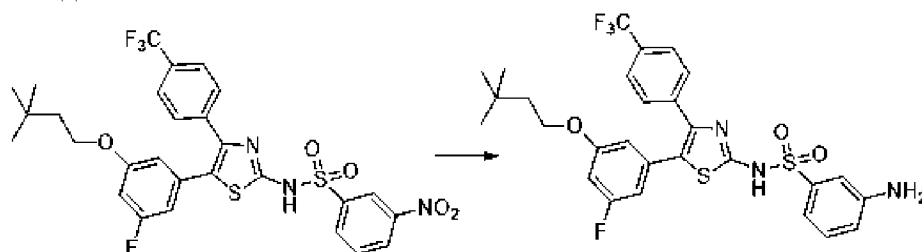
### Стадия 2.



К раствору 5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (90 мг, 0,21 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилхлорид (136 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и при 55 °С в течение 5 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали. Остаток очищали препаративной TLC с получением N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (110 мг, выход 86%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,33 мин. MS (ESI)  $m/z$  не наблюдается.

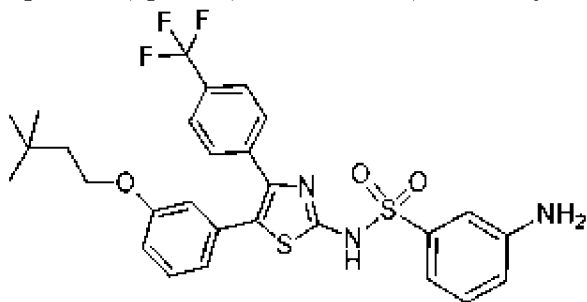
### Стадия 3.



К раствору N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (110 мг, 0,176 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C. Реакционную колбу устанавливали в аппарат для гидрирования. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамида (44 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,24 мин. MS (ESI)  $m/z$  594 [M+H]<sup>+</sup>.

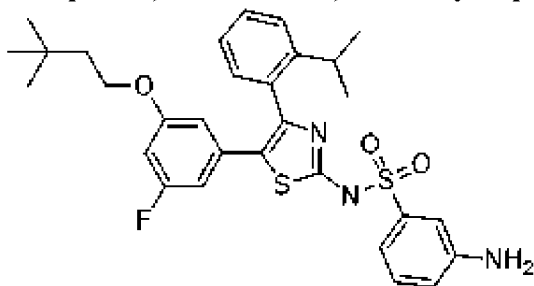
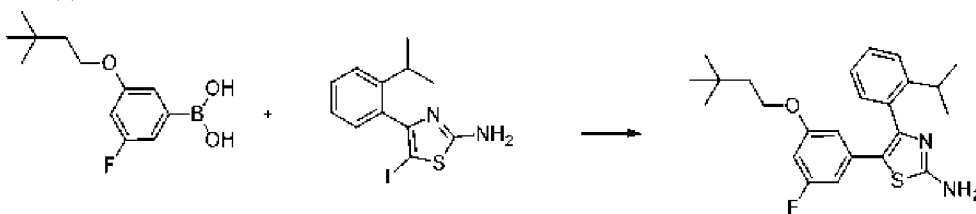
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,48-7,37 (м, 3H), 7,31 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,20 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,78 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,55 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 6,45 (д,  $J=10,8$  Гц, 2H), 3,83 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,63 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..

**Пример 10.****3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**

Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично **Примеру 8**, описанному выше.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI)  $m/z$  576  $[M+H]^+$ .

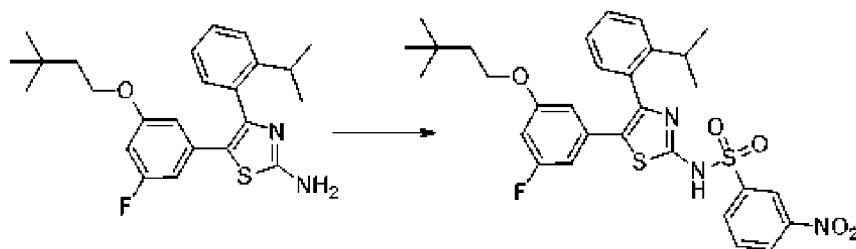
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,50 (с, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,40 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,33 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 6,85 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,67 (с, 1H), 3,85 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,65 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..

**Пример 11****3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид****Стадия 1.**

К раствору **Промежуточного соединения D-1** (512 мг, 2,13 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (106 мг, 4,87 ммоль) и **Промежуточного соединения B-1** (555 мг, 1,61 ммоль) суспендировали в толуоле (40 мл), EtOH (20 мл) и воде (10 мл). Смесь барботировали  $\text{N}_2$  в течение 5 мин, затем загружали  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (188 мг, 0,163 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением 5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амин (500 мг, 75,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  413  $[M+H]^+$ .

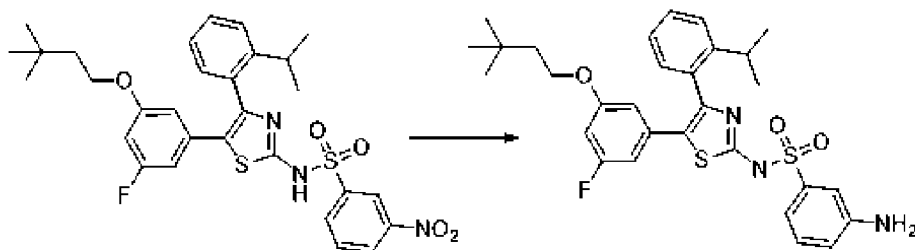
**Стадия 2.**



К раствору 5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-амина (300 мг, 0,727 ммоль) в пиридине (2,0 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилхлорид (580 мг, 2,62 ммоль). Смесь перемешивали при 130 °С в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Раствор гасили H<sub>2</sub>O (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (400 мг; 91,9%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,16 мин. MS (ESI)  $m/z$  598  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3.**

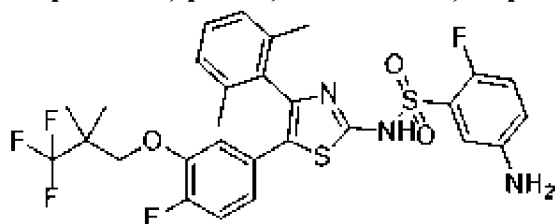


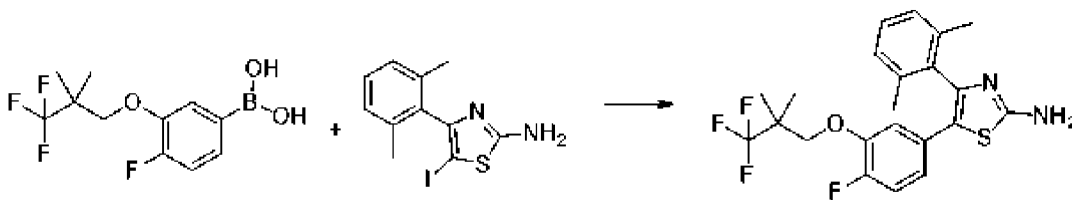
К раствору N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (400 мг, 0,67 ммоль) в MeOH (30 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (800 мг, 9,1 ммоль) и Fe (1,22 г, 21,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл × 2). Экстракты промывали водой (40 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (295 мг, выход 77,8%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  568  $[M+H]^+$ .

**Пример 12.**

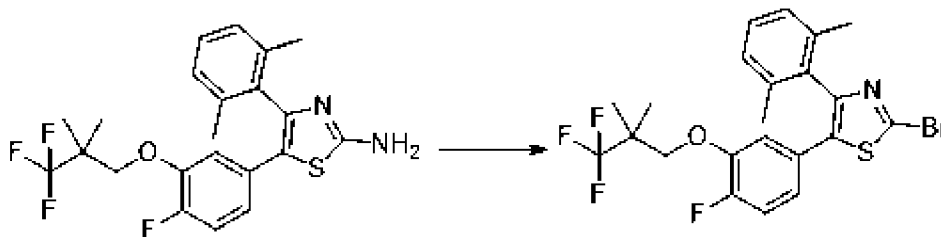
**5-Амино-N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(4-фторо-3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазол-2-ил)-2-фторобензолсульфонамид**



**Стадия 1.**

К раствору **Промежуточного соединения В-2b** (632 мг, 1,91 ммоль) в толуоле/этаноле/ $H_2O$  (52,5 мл, об./об./об.=4/2/1) добавляли **Промежуточное соединение D-8** (643 мг, 2,30 ммоль),  $Pd(Ph_3P)_4$  (221 мг, 0,19 ммоль) и  $Na_2CO_3$  (608,6 мг, 5,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (50 мл) и солевом растворе (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл  $\times$  3). Этилацетатные экстракты объединяют и сушат над безводным сульфатом натрия, а затем фильтруют. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением целевого соединения (270 мг, выход 46,0%) в виде белого твердого вещества.

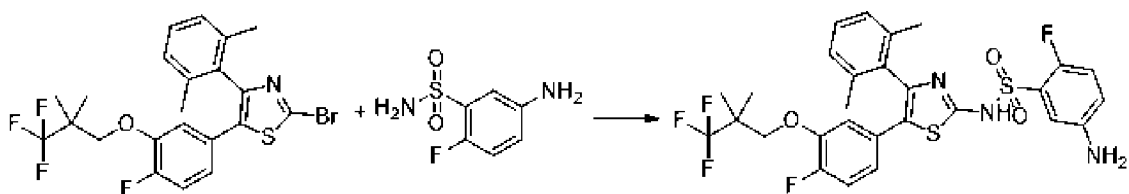
ЖХМС: Время удержания РХ 2.13 мин. MS (ESI)  $m/z$  439  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2.**

К раствору 4-(2,6-диметилфенил)-5-(4-фтор-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазол-2-амин (270 мг, 0,62 ммоль) в безводном MeCN (5,0 мл) добавляли  $CuBr_2$  (82,4 мг, 0,37 ммоль) и трет-бутилнитрит (63,4 мг, 0,62 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 мин. Аликвоту проверяли анализом ЖХМС, который указывал на завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1) с получением 2-бром-4-(2,6-диметилфенил)-5-(4-фтор-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазола (210 мг, 67,9%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,25 мин. MS (ESI)  $m/z$  504  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3.**



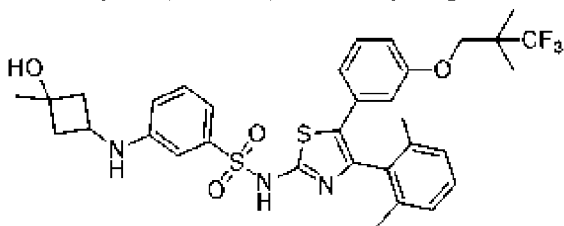
К раствору 2-бром-4-(2,6-диметилфенил)-5-(4-фтор-3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазола (105 мг, 0,21 ммоль) в безводном DMF (2,0 мл) добавляли 5-амино-2-фторбензолсульфонамид (59,6 мг, 0,31 ммоль), CuI (4,0 мг, 0,021 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86,5 мг, 0,63 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этан diamин (9,3 мг, 0,11 ммоль) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Раствор в этилацетате промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением целевого соединения (61,8 мг, 48,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2.22 мин. MS (ESI) *m/z* 612 [M+H]<sup>+</sup>.

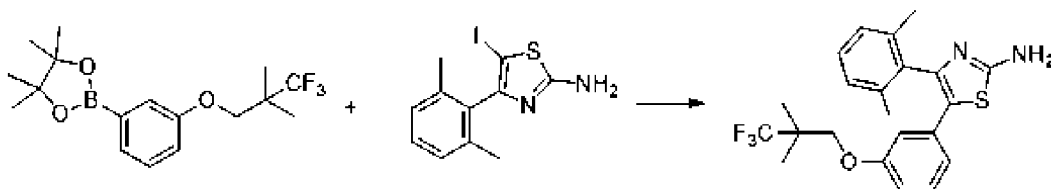
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 7,30 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 6,95 (т, *J*=9,0 Гц, 2H), 6,75 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,47 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,21 (с, 6H) м. д..

### Пример 13.

**N-(4-(2,6-Диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазол-2-ил)-3-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.

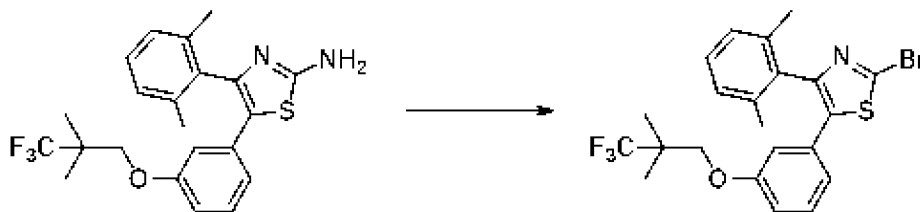


К перемешиваемому раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана (600 мг, 1,74 ммоль) в смеси толуола:этанола:H<sub>2</sub>O=4:2:1 (8 мл, 4 мл, 2 мл) добавляли **Промежуточное соединение В-2b** (574 мг, 1,74 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (554 мг, 5,23 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (101 мг, 0,087 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С при перемешивании в течение ночи. По завершении реакции смесь распределяли между EA (20 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл). Водный раствор

экстрагировали EA (20 мл × 3). Органический раствор концентрировали в *вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=10%), получая требуемый продукт 4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил]тиазол-2-амин (400 мг, 54,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,93 мин. MS (ESI)  $m/z$  423 [M+H]<sup>+</sup>.

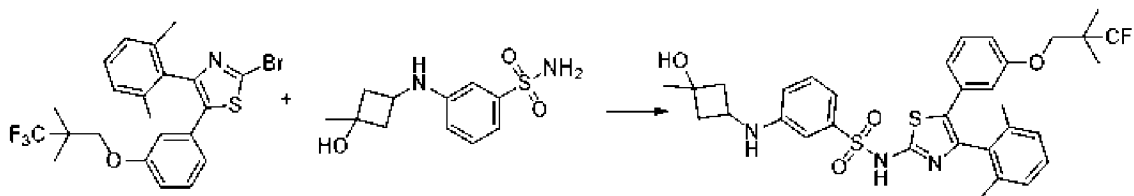
### Стадия 2.



К смеси 4-(2,6-диметилфенил)-5-[3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил]тиазол-2-амин (400 мг, 0,951 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (8 мл) добавляли CuBr<sub>2</sub> (149 мг, 0,666 ммоль), трет-бутилнитрит (98 мг, 0,951 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере Ar. Затем смесь нагревали до 80 °С в течение 15 мин. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью SGC (PE/EA=20/1) с получением 2-бром-4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазола в виде твердого вещества желтого цвета (300 мг, выход 65,1%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  485 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3.



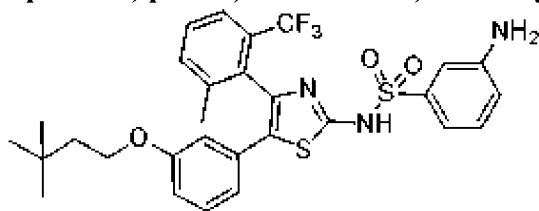
К перемешиваемому раствору 2-бром-4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропокси)фенил)тиазола (120 мг, 0,248 моль) в DMF (2 мл) добавляли 3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]бензолсульфонамид (63,5 мг, 0,248 ммоль), CuI (4,71 мг, кат.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (103 мг, 0,743 ммоль), и *N,N'*-диметил-1,2-этандиамина (53,7 мг, кат.) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Органическую часть промывали соляным раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (53,7 мг, 32,9%).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,67 мин. MS (ESI)  $m/z$  661 [M+H]<sup>+</sup>.

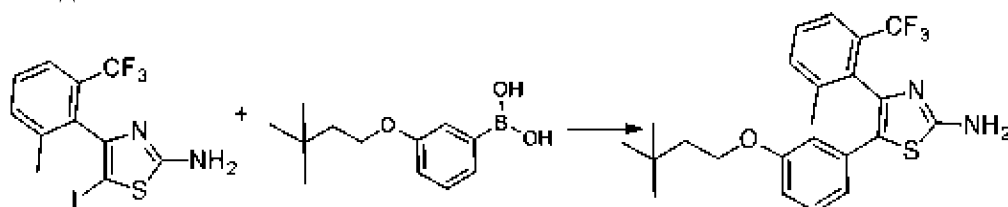
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,33-7,30 (м, 2H), 7,15-7,14 (д, 1H), 6,80-6,79 (д, 1H), 6,77-6,69 (м, 3H), 6,80-6,77 (м, 1H), 6,73-6,70 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,67-2,62 (м, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,96-1,80 (м, 4H), 1,45-1,40 (м, 3H), 1,21 (с, 6H) м. д..

### Пример 14

**3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



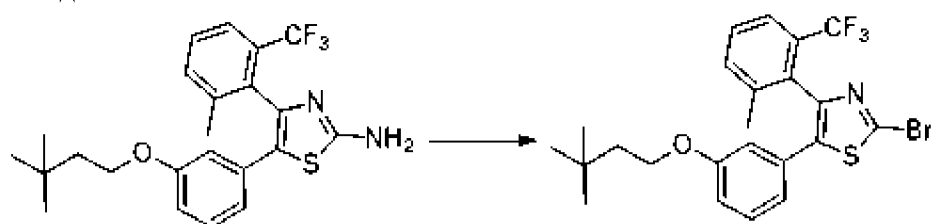
**Стадия 1.**



К раствору **Промежуточного соединения В-4** (1,00 г, 2,60 ммоль) в толуоле/этаноле/ $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл, об./об./об.=4/2/1) добавляли **Промежуточное соединение D-2** (697 мг, 3,13 ммоль),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (301 мг, 0,26 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (828 мг, 7,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток переносили в воду (150 мл) и рассол (200 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (150 мл  $\times$  3). Объединенные органические растворы сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой на силикагеле с получением 5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина (230 мг, 20,3%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2.**



К раствору 5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина (230 мг, 0,53 ммоль) в безводном MeCN (10 мл) добавляли  $\text{CuBr}_2$  (71 мг, 0,32 ммоль) и трет-бутилнитрит (54,5 мг, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Аликвота, проверенная анализом ЖХМС, показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили добавлением воды (100 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха с получением неочищенного

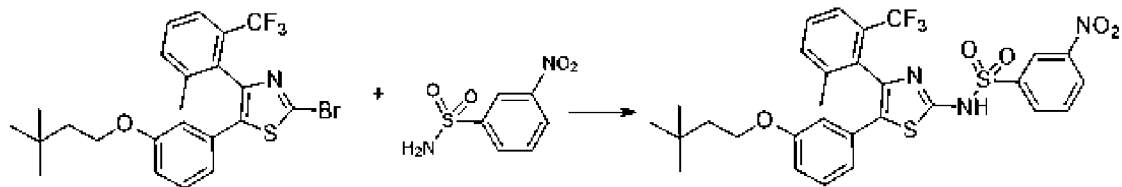


продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1) с получением

2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазола (150 мг, 56,8%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,36 мин. MS (ESI)  $m/z$  498 [M+H]<sup>+</sup>.

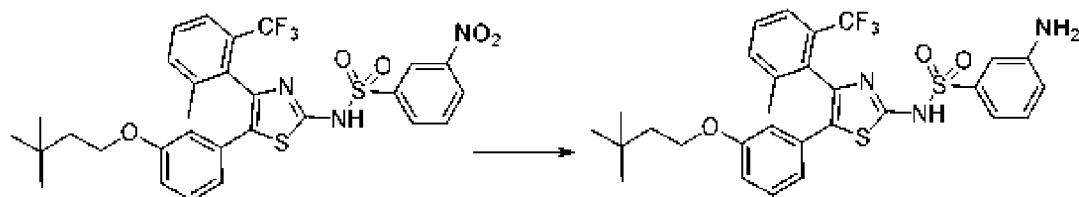
### Стадия 3.



К раствору 2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазола (150 мг, 0,30 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонамид (91,3 мг, 0,45 ммоль), CuI (5,7 мг, 0,03 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,2 мг, 0,9 ммоль), N, N'-диметил-1,2-этандиамин (13,3 мг, 0,15 ммоль) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (100 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Органический раствор промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой на силикагеле с получением целевого соединения N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (100 мг, 80,5%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,39 мин. MS (ESI)  $m/z$  620 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4.



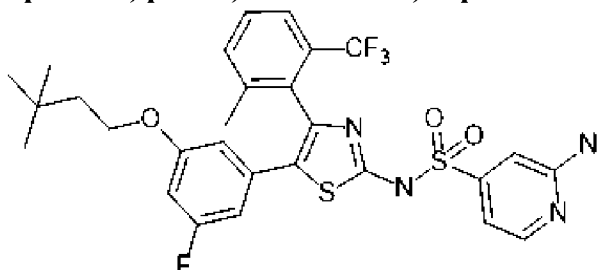
К раствору N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (100 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (3 мл), добавляли порошок железа (1,80 г, 3,23 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (1,73 г, 3,23 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (80 мл), фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над ангидридом Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха в вакууме и неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой и препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения (18,9 мг, выход 19,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  590 [M+H]<sup>+</sup>.

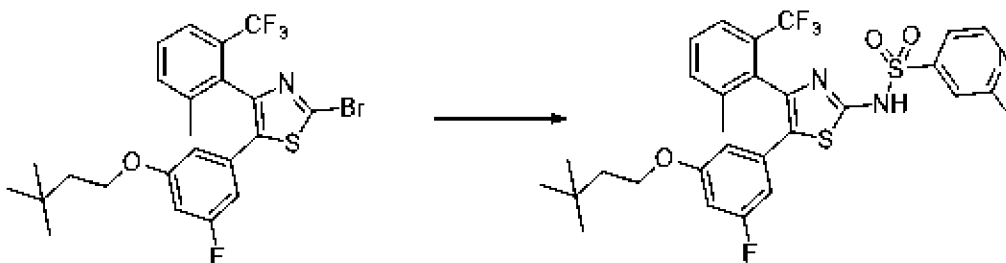
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,65 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,11 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,78 (дд,  $J=25,4, 6,8$  Гц, 2H), 6,63 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,74-3,60 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,60 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..

### Пример 15

#### 2-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамид



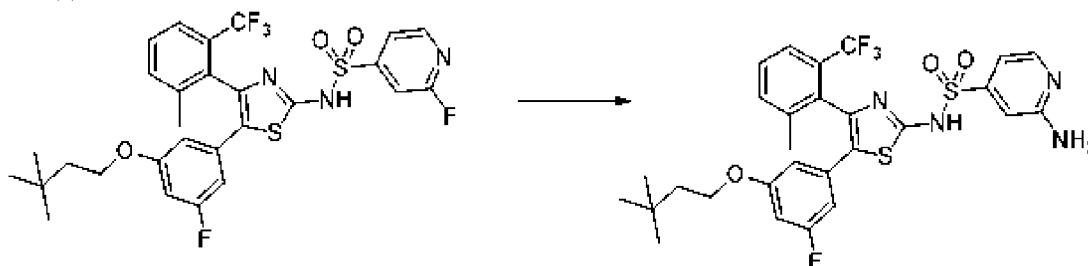
#### Стадия 1.



К раствору 2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазола (полученного по той же схеме, что и синтез **Примера 14**, Стадии 1 и 2) (115 мг, 0,22 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли 2-фторпиридин-4-сульфонамид, CuI (4,24 мг, кат.), (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (6,32 мг, кат.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (70,8 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 5 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь разбавляли соляным раствором (20 мл) после охлаждения до комнатной температуры. Полученный водный раствор затем экстрагировали EA (20 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли и промывали соляным раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (60 мг, 44%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,41 мин. MS (ESI)  $m/z$  612  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 2.



К раствору N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (60 мг) в NMP (2 мл)

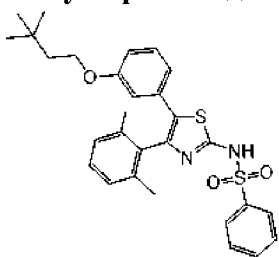
добавляли  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-метил-6-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамида (21,8 мг, 36,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,4 мин. MS (ESI)  $m/z$  609  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

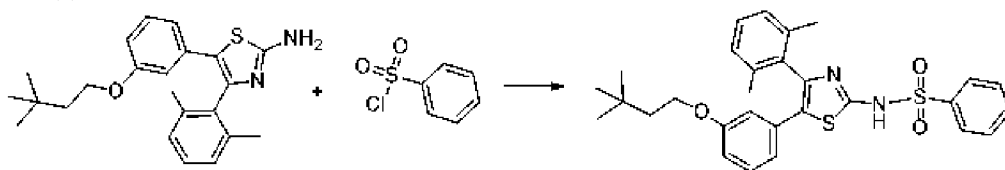
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,71 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,83 (м, 2H), 6,50 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 6,32 (м, 2H), 6,05 (с, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,65 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..

### Пример 16

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



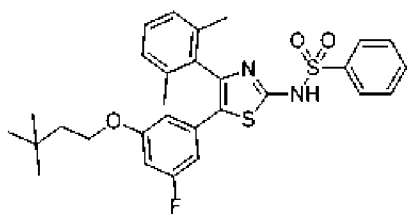
К раствору 5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (0,200 г, 0,526 ммоль) (**Промежуточное соединение С-6b**) в пиридине (5,0 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (0,278 г, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл). Полученный водный раствор экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  2). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (0,11 г, 61,3%).

ЖХМС (кислота): Время удержания РХ 2,36 мин. MS (ESI)  $m/z$  521  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

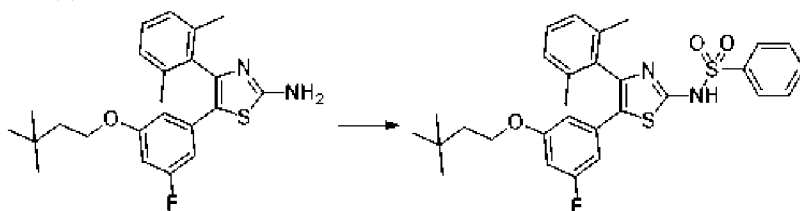
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,00-7,94 (м, 2H), 7,59-7,45 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 3H), 6,76-6,66 (м, 2H), 6,47 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 3,62 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,59 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..

### Пример 17

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



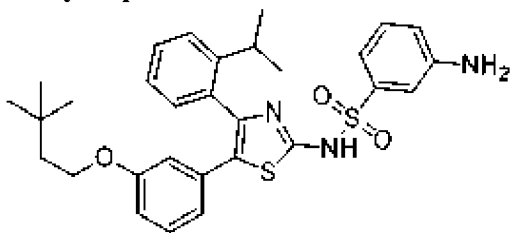
Смесь 5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (**Промежуточное соединение С-6а**) (300 мг, 0,75 ммоль) в пиридине (3,0 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (0,192 мл, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в микроволновой печи в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли соляным раствором (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]бензолсульфонамида (206 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,76 мин. MS (ESI)  $m/z$  539 [M+H]<sup>+</sup>.

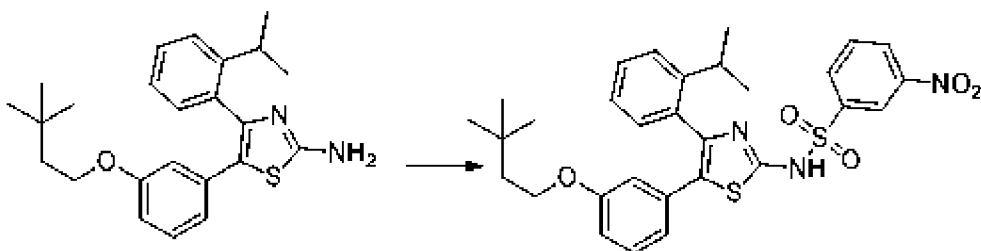
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,73 (с, 1H), 7,91 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,52 (дт,  $J=32,1, 7,3$  Гц, 3H), 7,35-7,04 (м, 3H), 6,55-6,21 (м, 3H), 3,66 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,61 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..

### Пример 18

**3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



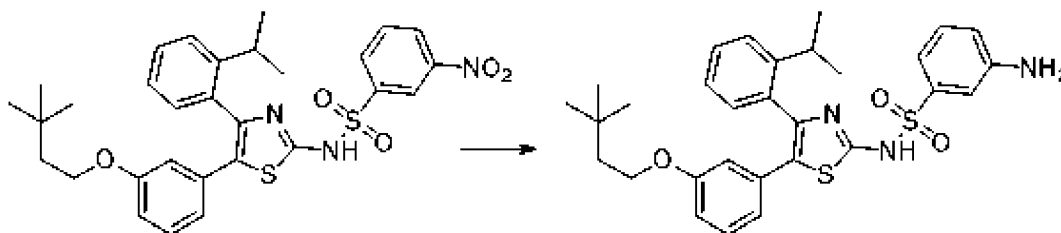
### Стадия 1.



К раствору **Промежуточного соединения С-1** (300 мг, 0,76 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилхлорид (336 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли соляным раствором (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали ЕА (50 мл × 3). Органические слои объединяли и промывали соляным раствором (100 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали SGC (PE/EA=3/1) с получением N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (350 мг, 79,4%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,545 мин. MS (ESI) m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



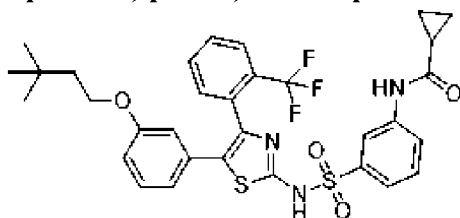
К раствору N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (350 мг, 0,604 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (20 мл/20 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (640 мг, 1,21 ммоль) и порошок Fe (664 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 часов. Затем растворитель выпаривали. К остатку добавляли ЕА (50 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O: 80/20) с получением 3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамида (320 мг, 96,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,393 мин. MS (ESI) m/z 550 [M+H]<sup>+</sup>.

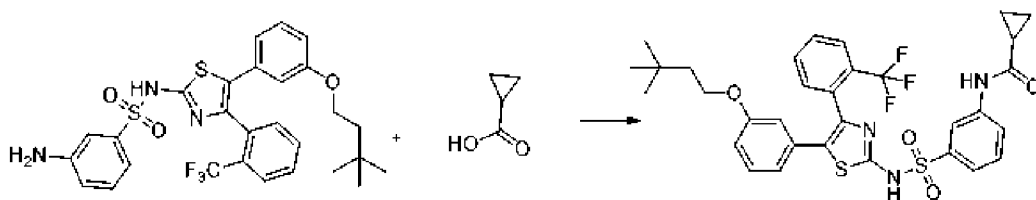
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,50-7,35 (м, 4H), 7,29-7,25 (м, 3H), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,85-6,82 (м, 1H), 6,77-6,72 (м, 2H), 6,51-6,50 (м, 1H), 3,65 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,88-2,85 (м, 1H), 1,62 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,08 (с, 6H), 0,93 (с, 9H) м. д.

#### Пример 19

**N-(3-(N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)циклопропанкарбоксамид**



#### Стадия 1.



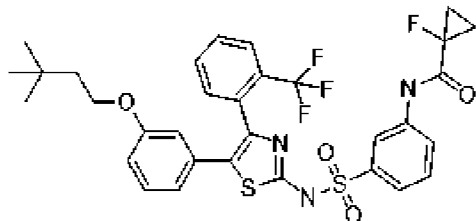
К раствору **Примера 8** (80 мг, 0,139 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляли НАТУ (110 мг, 0,289 ммоль), циклопропанкарбоновую кислоту (20 мг, 0,232 ммоль) и ТЕА (85 мг, 0,842 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч и затем концентрировали. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,24 мин. MS (ESI)  $m/z$  644  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 7,87 (т,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,72 (т,  $J=4,0$  Гц, 2H), 7,66 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,49 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,17 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,79-6,76 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,70 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,59 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,99-0,98 (м, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,90-0,87 (м, 2H) м. д..

#### Пример 20

**N-(3-(N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)фенил)-1-фтороциклопропан-1-карбоксамид**



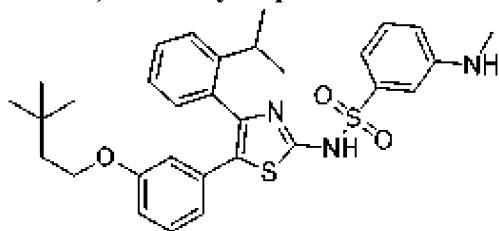
**Пример 20** был синтезирован существенным образом таким же способом, что и **Пример 19**.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,26 мин. MS (ESI)  $m/z$  662  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

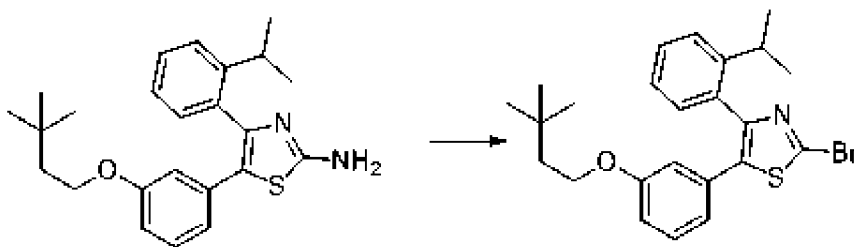
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8,39 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 2H), 7,74-7,72 (м, 3H), 7,58 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,53 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,17 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,71 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,59 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,44-1,41 (м, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..

#### Пример 21

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-(метиламино)бензолсульфонамид**



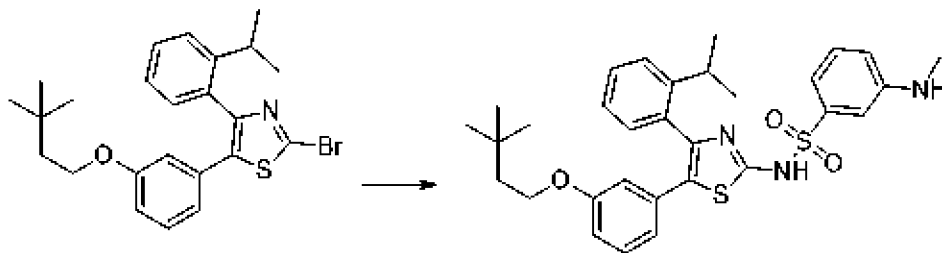
Стадия 1.



К раствору **Промежуточного Соединения С-1** (1,0 г, 2,53 ммоль) в безводном MeCN (20 мл) добавляли CuBr<sub>2</sub> (339 мг, 1,52 ммоль) и трет-бутилнитрит (261 мг, 2,53 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин. Аликвоту проверяли анализом ЖХМС, который указывал на завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды (80 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=3/1) с получением 2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (1,0 г, 81,8%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,627 мин. MS (ESI) m/z 458 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



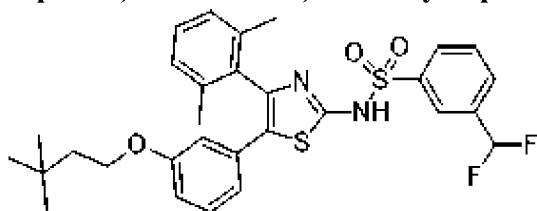
К раствору 2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (300 мг, 0,654 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли 3-(метиламино)бензолсульфонамид (158 мг, 0,849 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (208 мг, 19,6 ммоль), (1R,2R)-N<sub>1</sub>,N<sub>2</sub>-диметилциклогексан-1,2-диамин (18,6 мг, 0,131 ммоль) и CuI (12,4 мг, 0,0654 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли воду (20 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали соляным раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-(метиламино)бензолсульфонамида (280 мг, 75,1%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,534 мин. MS (ESI) m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>.

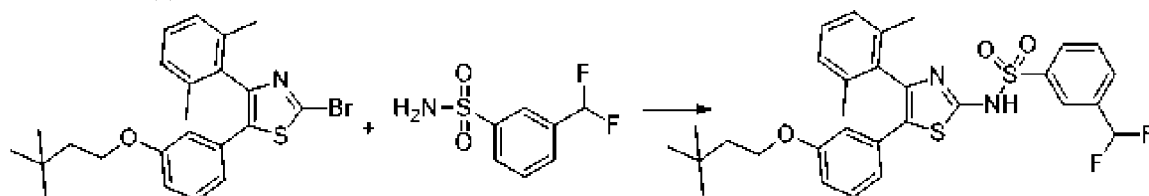
<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,49-7,41 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 5H), 7,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,72 (м, 3H), 6,51 (м, 1H), 3,65 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,87-2,85 (м, 1H), 1,62 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,08 (с, 6H), 0,94 (с, 9H) м. д.

#### Пример 22

**3-(Дифторометил)-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



**Стадия 1.**



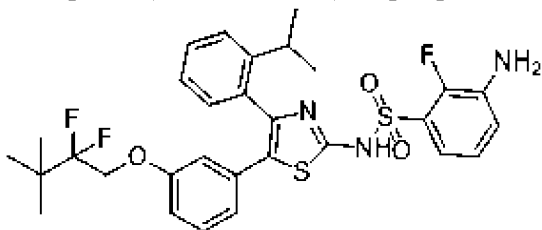
К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-1b**) (100 мг, 0,23 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли 3-(диформетил)бензолсульфонамид (**Промежуточное соединение R-8**) (56 мг, 0,27 ммоль), карбонат калия (78 мг, 0,56 ммоль), иодид меди (5 мг, кат.) и N, N'-диметил-1,2-этандиамин (4 мг, кат.) в перчаточном боксе. Полученную смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (80 мл). Органическую часть промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (50 мл) и соляным раствором. Органический раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (49,4 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,43 мин. MS (ESI) m/z 571 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,06 (с, 1H), 8,15-8,12 (м, 2H), 7,73 (д, J=8 Гц, 1H), 7,65-7,61 (т, J=8 Гц; 7,6 Гц, 1H), 7,33-7,29 (т, J=8 Гц; 7,2 Гц, 1H), 7,17-7,13 (м, 3H), 6,87-6,59 (м, 3H), 6,50 (м, 1H), 3,67-3,63 (т, J=7,2 Гц; 7,6 Гц, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,64-1,60 (т, J=7,6 Гц; 7,2 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..

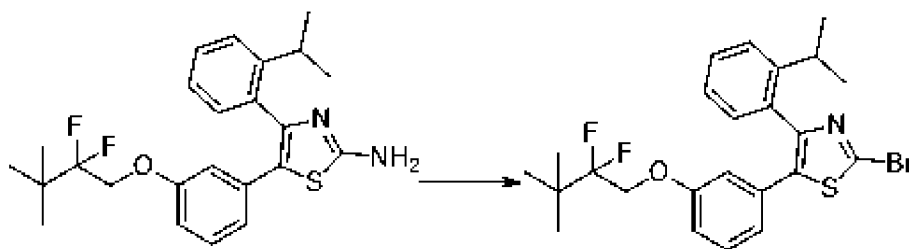
**Пример 23**

**3-Амино-N-(5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторобензолсульфонамид**



**Стадия 1.**

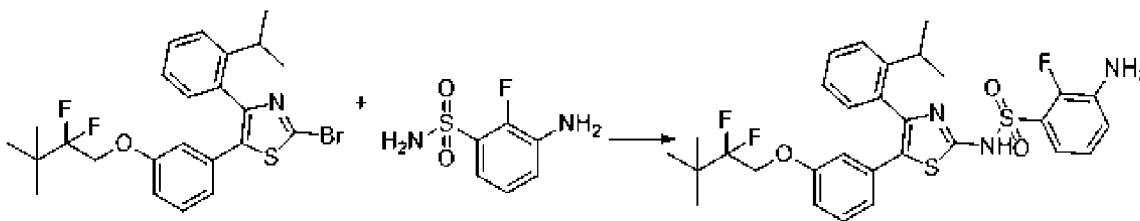




К раствору **Промежуточного соединения С-3** (320 мг, 0,74 ммоль) в безводном MeCN (10 мл) добавляли CuBr<sub>2</sub> (84,7 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутилнитрит (76,6 мг, 0,74 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин. Аликвоту проверяли анализом ЖХМС, который указывал на завершение реакции. Реакцию гасили добавлением воды (80 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=20/1) с получением желаемого соединения 2-бром-5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (250 мг, 68,0%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  495 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



К раствору 2-бром-5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (200 мг, 0,41 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли 3-амино-2-фторбензолсульфонамид (115,0 мг, 0,61 ммоль), CuI (7,7 мг, 0,04 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 мг, 1,21 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этандиамин (17,9 мг, 0,21 ммоль) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 ° C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Этилацетатные экстракты объединяли и промывали соляным раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, получая указанное в заголовке соединение 3-амино-N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторбензолсульфонамид (54,9 мг, 22,5%) в виде белого твердого вещества.

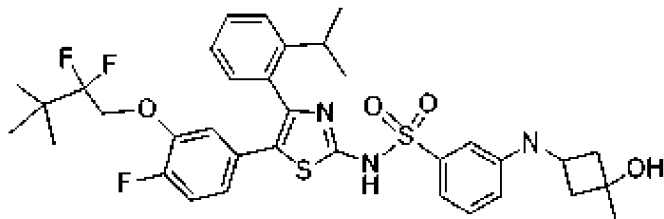
ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  604 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) 7,53-7,45 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (т, J=8,0 Гц, 1H),

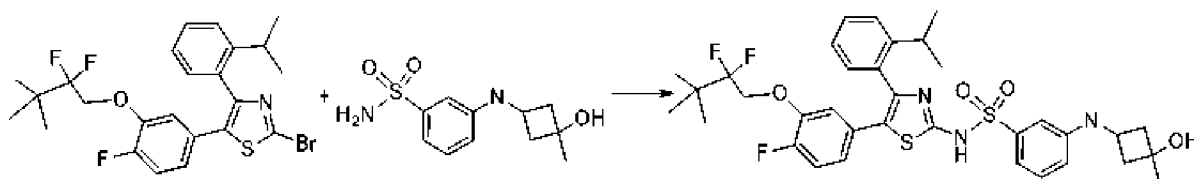
6,81 (дд,  $J=19.6, 10.8$  Гц, 2H), 6,55 (д,  $J=18.0$  Гц, 1H), 3,87 (т,  $J=13.2$  Гц, 2H), 2,85 (дд,  $J=13.6, 7.0$  Гц, 1H), 0,99 (д,  $J=55.3$  Гц, 15H) м. д..

### Пример 24

**N-(5-(3-(2,2-Дифторо-3,3-диметилбутокси)-4-фторофенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-3-((3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



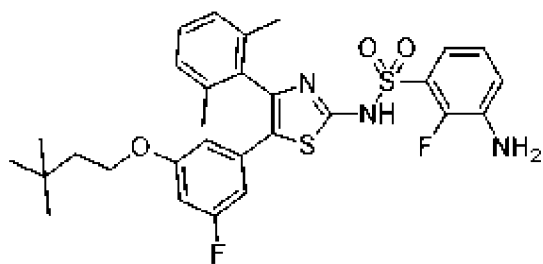
К раствору **Промежуточного соединения G-3** (100 мг, 0,195 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 3-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино]бензолсульфонамид (60 мг, 0,234 ммоль), карбонат калия (81 мг, 0,585 ммоль), иодид меди (4 мг, 0,0195 ммоль) и *N, N'*-диметил-1,2-этандиамин (5 мг, 0,0585 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в запаянной пробирке в атмосфере азота в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (60 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной PLC, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (72,5 мг, выход 54%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,24 мин. MS (ESI)  $m/z$  688  $[M+H]^+$ .

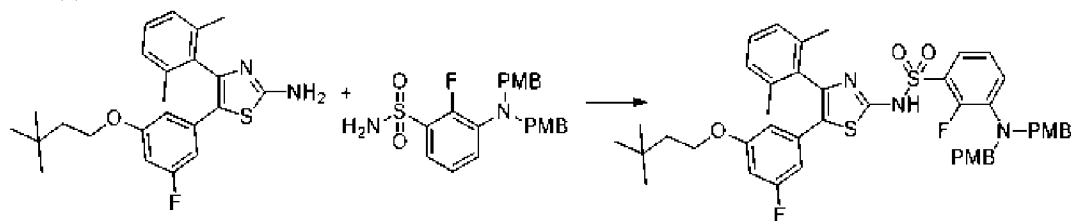
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,48-7,39 (м, 2 H), 7,30-7,21 (м, 4 H), 7,17 (с, 1 H), 6,99-6,94 (м, 1 H), 6,78-6,75 (м, 1 H), 6,68 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 6,57-6,54 (м, 1 H), 3,85 (т,  $J=13.2$  Гц, 2 H), 3,56-3,50 (м, 1 H), 2,84-2,77 (с, 1 H), 2,63-2,58 (м, 2 H), 1,98-1,93 (м, 2 H), 1,37 (с, 3 H), 1,06 (с, 9 H), 1,03 (с, 6 H) м. д..

### Пример 25

**3-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторобензолсульфонамид**



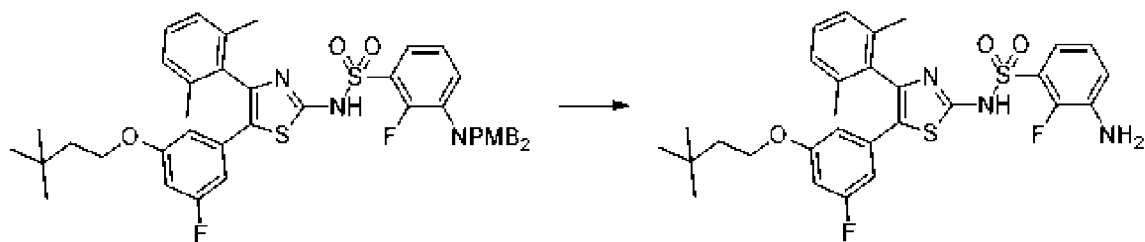
### Стадия 1.



К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-1a**) (500 мг, 1,08 ммоль) в NMP (10,0 мл) добавляли 3-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-2-фторбензолсульфонамид (**Промежуточное соединение R-10**) (698 мг, 1,62 ммоль), карбонат калия (374 мг, 2,7 ммоль), иодид меди (21 мг, кат.) и N, N'-диметил-1,2-этандиамин (19 мг, кат.) в перчаточном боксе. Полученную смесь нагревали при 100 °С при перемешивании в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом (80 мл). Органический раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (50 мл) и соляным раствором. Затем органический раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (DCM/MeOH=15/1) с получением целевого соединения, 3-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-2-фторбензолсульфонамида (400 мг, 46%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,67 мин. MS (ESI) m/z 812 [M+H]<sup>+</sup>

### Стадия 2.



К раствору 3-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-2-фторбензолсульфонамида (50 мг, 0,06 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл). Полученная смесь подвергалась реакции при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали DCM (40 мл × 2). Органическую фазу выпаривали досуха. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого соединения, 3-амино-N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-2-фторбензолсульфонамида (96 мг, 34%) в

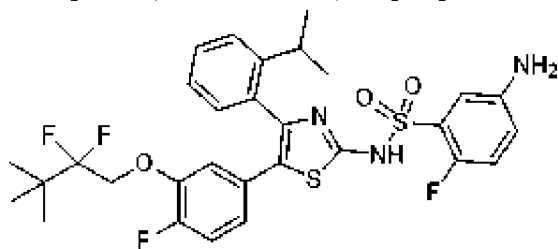
виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,36 мин. MS (ESI)  $m/z = 572 [M+H]^+$ .

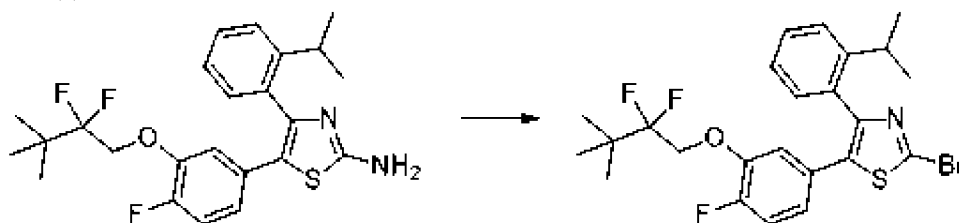
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,35-7,23 (м, 2H), 7,14 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,96 (дт,  $J=14,5, 7,8$  Гц, 2H), 6,51-6,27 (м, 3H), 3,65 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,61 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..

### Пример 26

#### 5-Амино-N-(5-(3-(2,2-дифторо-3,3-диметилбутокси)-4-фторофенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторобензолсульфонамид



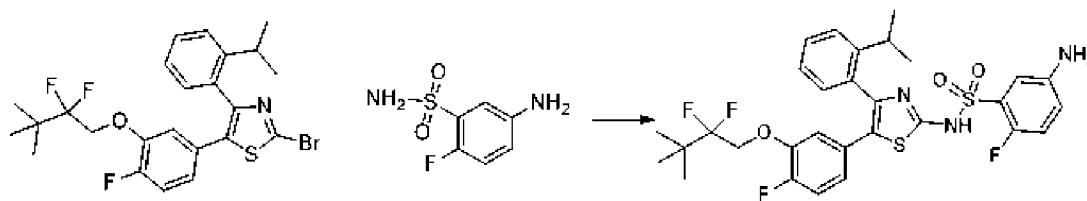
#### Стадия 1.



К смеси **Промежуточного соединения С-2** (195 мг, 0,435 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли бромид меди (58 мг, 0,261 ммоль) и *трет*-бутилнитрит (45 мг, 0,435 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта 2-бром-5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси)-4-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (171 мг, выход 77%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI)  $m/z = 512 [M+H]^+$ .

#### Стадия 2.



К раствору 2-бром-5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутокси)-4-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (171 мг, 0,334 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли 5-амино-2-фторбензолсульфонамид (76 мг, 0,4 ммоль), карбонат калия (138 мг, 1,0 ммоль), иодид меди (6 мг, 0,0334 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этандиамина (9 мг, 0,1 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100 °С в запаянной пробирке в атмосфере азота в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные

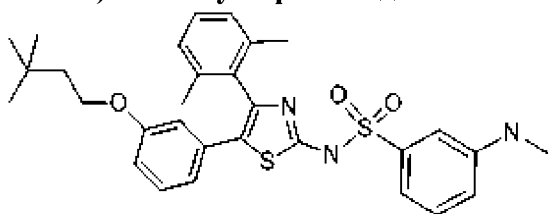
органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-амино-N-(5-(3-(2,2-дифтор-3,3-диметилбутоксид)-4-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторбензолсульфонамида в виде белого твердого вещества (123,2 мг, выход 59%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,25 мин. MS (ESI)  $m/z$  622 [M+H]<sup>+</sup>.

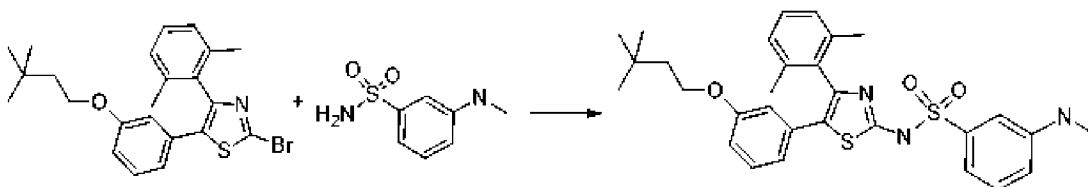
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,49-7,40 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,80-6,74 (м, 2H), 6,58-6,56 (м, 1H), 1,07 (т,  $J=13.2$  Гц, 2H), 2,87-2,80 (м, 1H), 1,08 (м, 15H) м. д..

### Пример 27

**N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксид)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-3-(метиламино)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



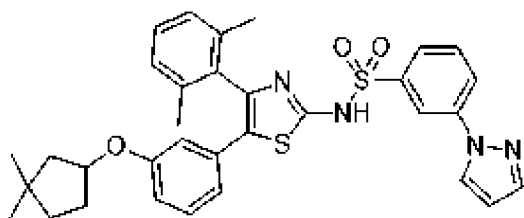
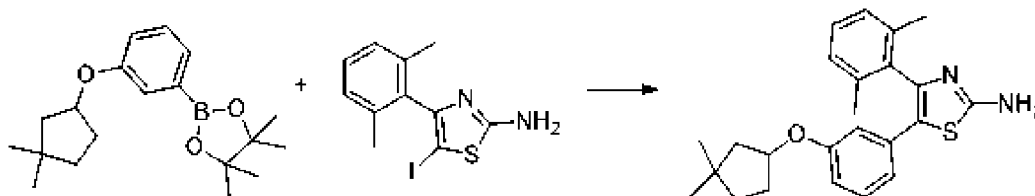
К раствору 2-бром-5-(3-(3,3-диметилбутоксид)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-1a**) (300 мг, 0,68 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли 3-(метиламино)бензолсульфонамид (126 мг, 0,68 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (233 мг, 1,7 ммоль), CuI (12,8 мг, 0,07 ммоль) и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (19,2 мг, 0,14 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 11 часов. Затем смесь выливали в воду (10 мл). Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-3-(метиламино)бензолсульфонамида (226 мг, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,80 мин. MS (ESI)  $m/z$  550 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,26 (с, 4 H), 7,12-7,08 (м, 2 H), 6,73-6,66 (м, 3 H), 6,45 (с, 1 H), 3,59 (т,  $J=6,4$  Гц, 2 H), 2,81 (с, 3 H), 2,09 (с, 6 H), 1,58 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 H), 0,92 (с, 9 H) м. д..

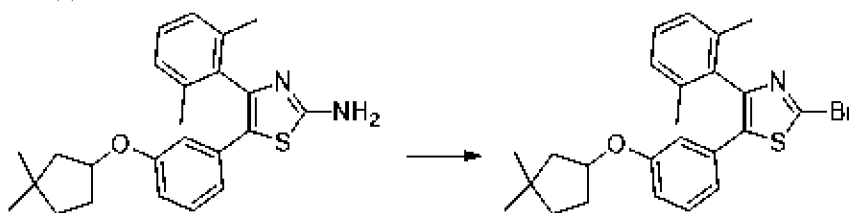
### Пример 28

**N-(5-(3-((3,3-Диметилциклопентил)окси)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамид**

**Стадия 1.**

К раствору 2-[3-(3,3-диметилциклопентоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**Промежуточное соединение D-11b**) (4,11 г, 13,0 ммоль) в толуоле/EtOH/H<sub>2</sub>O (4/2/1, 175 мл) добавляли 4-(2,6-диметилфенил)-5-йодтиазол-2-амин (**Промежуточное соединение B-2b**) (3,30 г, 10,0 ммоль), карбонат натрия (3,18 г, 30,0 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (809 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (80 мл). Органический раствор промывали соляным раствором (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью FCC (PE/EA=3/1) с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (ACN/вода=70%) с получением желаемого соединения 5-[3-(3,3-диметилциклопентоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин] (700 мг, выход 18%) в виде коричневого масла.

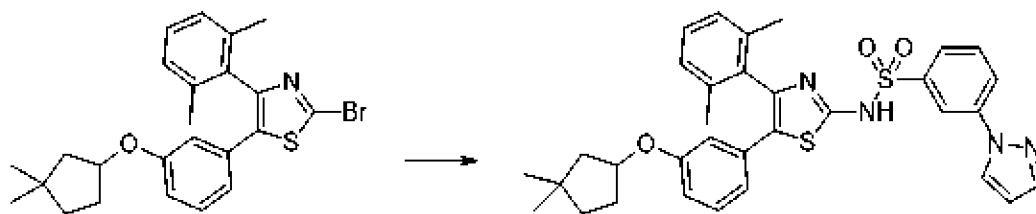
ЖХМС: Время удержания РХ 1,48 мин. MS (ESI)  $m/z$  393 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

К суспензии 5-[3-(3,3-диметилциклопентоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амин] (320 мг, 0,82 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли CuBr<sub>2</sub> (145 мг, 0,65 ммоль) и трет-бутилнитрит (84 мг, 0,82 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали FCC (PE/EA=20/1) с получением желаемого соединения 2-бром-5-[3-(3,3-диметилциклопентоксифенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазола] (240 мг, 65%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,97 мин. MS (ESI)  $m/z$  456 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.**

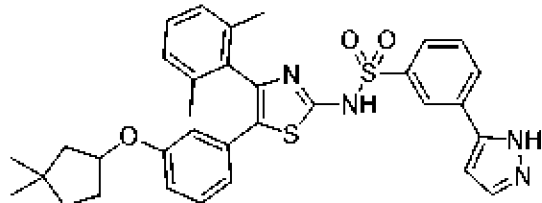


К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилциклопентокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (120 мг, 0,26 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли 3-пиразол-1-илбензолсульфонамид (**Промежуточное соединение R-7**) (70 мг, 0,32 ммоль), карбонат калия (109 мг, 0,79 ммоль), иодид меди (5 мг, 0,02 ммоль) и N, N'-диметил-1,2-этандиамин (5 мг, 0,05 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 100 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (150 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл) и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением целевого соединения N-(5-(3-((3,3-диметилциклопентил)окси)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)бензолсульфонамида (29,1 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

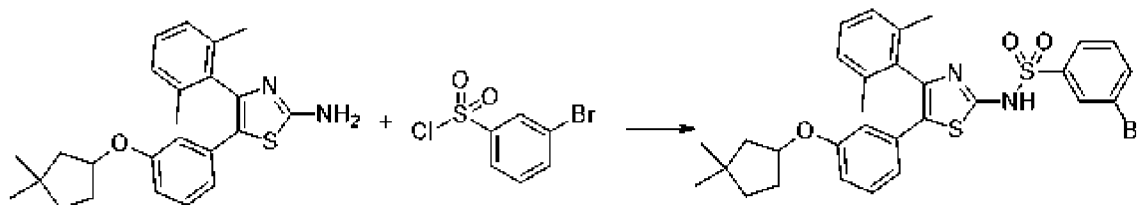
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,28 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02-7,89 (м, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 3H), 6,75-6,69 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,33 (м, 1H), 2,14 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,72-1,58 (м, 3H), 1,47-1,34 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,98 (с, 3H) м. д..

### Пример 29

**N-(5-(3-((3,3-Диметилциклопентил)окси)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид**



### Стадия 1.



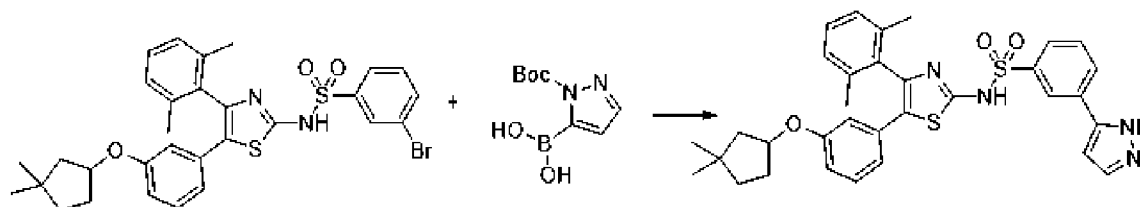
К раствору 5-[3-(3,3-диметилциклопентокси)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-амина (380 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (4,0 мл) добавляли 3-бромбензолсульфонилхлорид (495 мг, 1,94 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли продуванием азотом. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), рассолом и затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации и концентрирования остаток очищали методом FCC (PE/EA=3/1) с получением

желаемого соединения, 3-бром-N-(5-(3-((3,3-диметилциклопентил)окси)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамида (320 мг, 54%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,82 мин. MS (ESI) m/z 611 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (с, 1Н), 7,91 (д, J=8 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,39-7,28 (м, 2Н), 7,14 (м, 3Н), 6,75-6,70 (м, 2Н), 6,46 (с, 1Н), 4,32 (м, 1Н), 2,15 (д, J=5,6 Гц, 6Н), 1,94-1,86 (м, 1Н), 1,74-1,54 (м, 3Н), 1,48-1,35 (м, 2Н), 1,09 (с, 3Н), 0,98 (с, 3Н) м. д..

### Стадия 2.



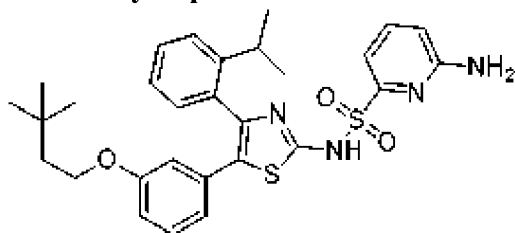
К раствору 3-бром-N-[5-[3-(3,3-диметилциклопентокс)фенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]бензолсульфонамида (270 мг, 0,44 ммоль) в толуоле/этаноле/воде=4/2/1 (всего 17,5 мл), добавляли (2-трет-бутоксикарбонилпиразол-3-ил)бороновую кислоту (112 мг, 0,53 ммоль), карбонат натрия (140 мг, 1,32 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (26 мг, кат.). Полученную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (80 мл), промывали рассолом (50 мл × 2). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого соединения, N-(5-(3-((3,3-диметилциклопентил)окси)фенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамида (53,9 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,68 мин. MS (ESI) m/z 599 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 (с, 1Н), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,40 (т, 1Н), 7,30 (м, 1Н), 7,15-7,09 (м, 3Н), 6,72 (м, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 6,45 (с, 1Н), 4,31 (м, 1Н), 2,09 (д, J=5,6 Гц, 6Н), 1,92-1,83 (м, 1Н), 1,70-1,55 (м, 3Н), 1,47-1,32 (м, 2Н), 1,08 (с, 3Н), 0,99 (с, 3Н) м. д..

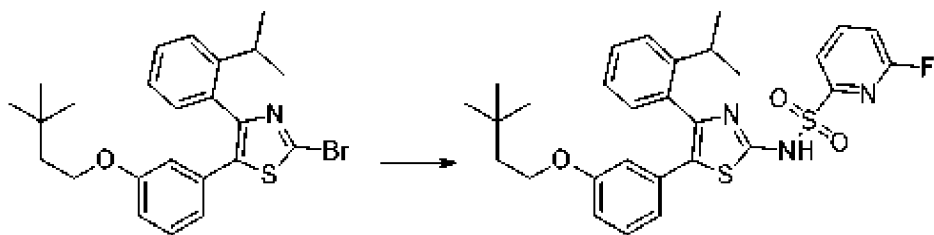
### Пример 30

**6-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)фенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамид**



### Стадия 1.

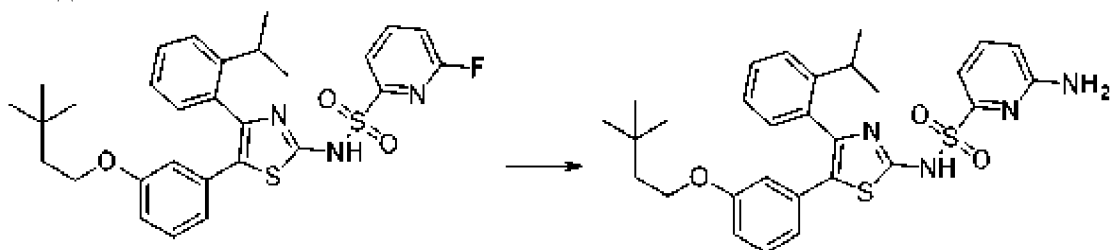




К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-2b**) (300 мг, 0,654 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (158 мг, 0,897 ммоль), карбонат натрия (208 мг, 1,96 ммоль), CuI (12,4 мг, 0,0654 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (18,6 мг, 0,131 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил]-6-фторпиридин-2-сульфонамида (250 мг, 66,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания PX 2,495 мин. MS (ESI) m/z 554 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.

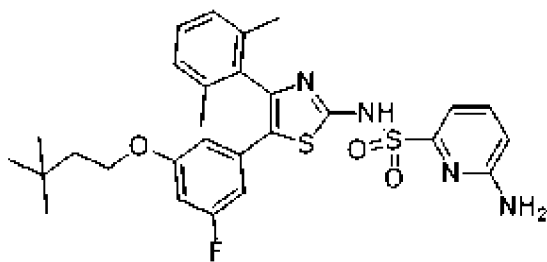


К раствору N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил]-6-фторпиридин-2-сульфонамида (300 мг, 0,654 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (3 мл). Раствор перемешивали при 130 °С в запаянной пробирке в течение 18 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл). Полученный водный раствор экстрагировали EA (40 мл × 3). Органические слои объединяли и промывали соляным раствором (10 мл), а затем концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения 6-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамида (53,2 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества.

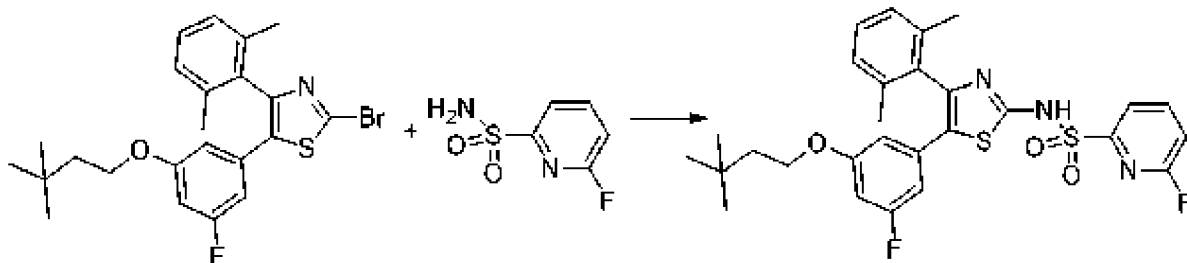
ЖХМС: Время удержания PX 2,273 мин. MS (ESI) m/z 551 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 31

**6-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксифенил)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-2-сульфонамид**



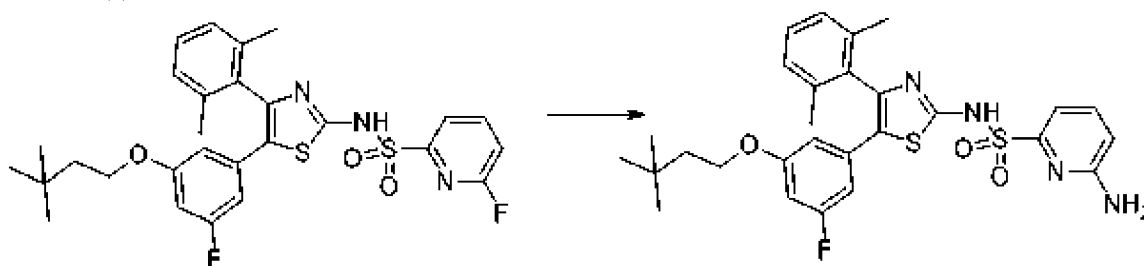
### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-1a**) (400 мг, 0,87 ммоль) в NMP (8,0 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (229 мг, 1,3 ммоль), карбонат натрия (229 мг, 2,16 ммоль), транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (61 мг, кат.) и йодид меди(I) (16 мг, кат.) в перчаточном ящике. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого соединения, N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-6-фторпиридин-2-сульфонамида (380 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,40 мин. MS (ESI)  $m/z$  558 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2.



Раствор N-[5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-6-фторпиридин-2-сульфаниламид (380 мг, 0,68 ммоль) в NH<sub>4</sub>OH (40,0 мл) нагревали до 130 °С в стальном контейнере в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения, 6-амино-N-[5-(3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-

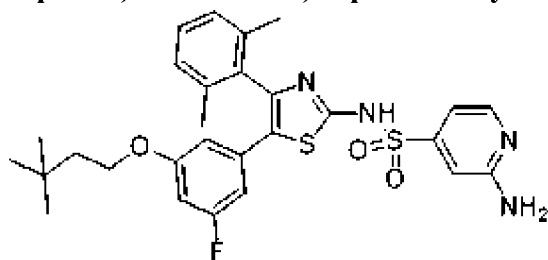
ил)пиридин-2-сульфонамида (82,1 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2.34 мин. MS (ESI)  $m/z$  555  $[M+H]^+$ .

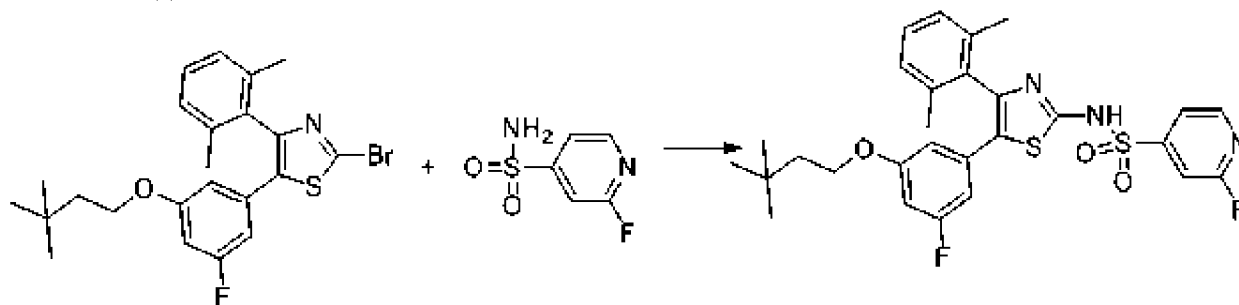
$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,60 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,62 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,47 (дт,  $J=10,4, 2,1$  Гц, 1H), 6,42-6,27 (м, 2H), 3,67 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,61 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..

### Пример 32

#### 2-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамид



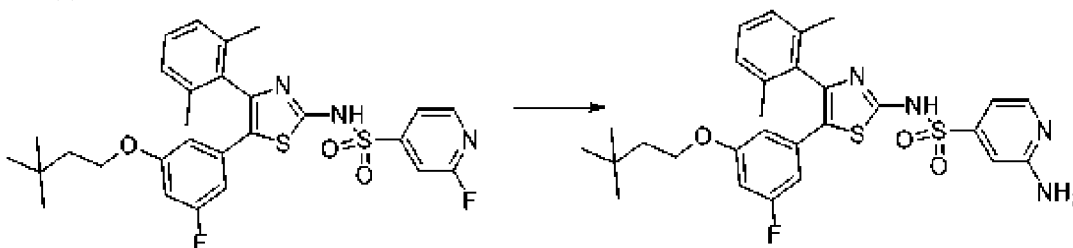
#### Стадия 1.



К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-1a**) (150 мг, 0,324 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли 2-фторпиридин-4-сульфонамид (114 мг, 0,649 ммоль), карбонат натрия (86 мг, 0,81 ммоль), транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (23 мг, кат.) и йодид меди (I) (6 мг, кат.) в перчаточном боксе. Раствор нагревали при 100 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором (10 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  2). Органические экстракты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали FCC (ACN/ $H_2O=1/1$ ) с получением желаемого соединения, N-[5-[3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-2-фторпиридин-4-сульфонамида (120 мг, 39,8%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,70 мин. MS (ESI)  $m/z$  558  $[M+H]^+$ .

#### Стадия 2.



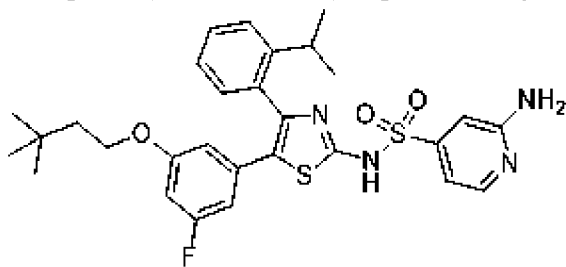
К раствору N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил]-2-фторпиридина-4-сульфонамида (120 мг, 0,22 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли конц. гидроксид аммония (20 мл) в стальном контейнере. Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 часов. Смесь экстрагировали ЕА (30 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором (10 мл × 3) и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (52,1 мг, 43,6%).

ЖХМС: Время удержания РХ 1,627 мин. MS (ESI)  $m/z$  555  $[M+H]^+$ .

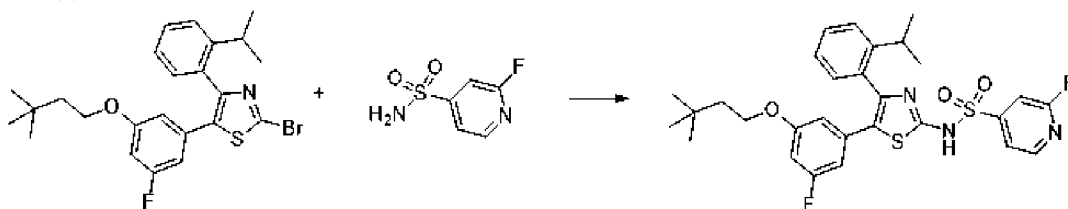
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,09 -8,07 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,35-7,31 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,77-6,74 (д,  $J=10,8$ Hz, 1H), 6,50-6,48 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,69 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,02 (с, 6H), 1,51 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,84 (с, 9H) м. д..

### Пример 33

#### 2-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамид

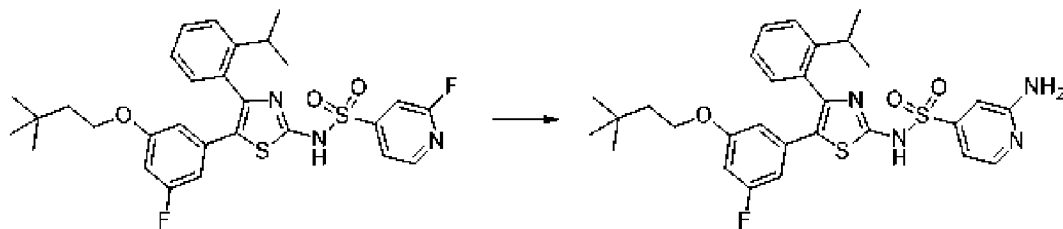


#### Стадия 1.



К раствору Промежуточного соединения **G-2a** (533 мг, 1,11 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (12,0 мл) добавляли 2-фторпиридин-4-сульфонамид (236 мг, 1,34 ммоль), карбонат натрия (353 мг, 3,33 ммоль), йодид меди (21 мг, 0,111 ммоль) и транс-(1R,2R)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (47 мг, 0,333 ммоль) в запаянной пробирке в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли водой (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого продукта N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида в виде твердого вещества желтого цвета (108 мг, выход 17%).

ЖХМС: Время удержания РХ 2,05 мин. MS (ESI)  $m/z$  572  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2.**

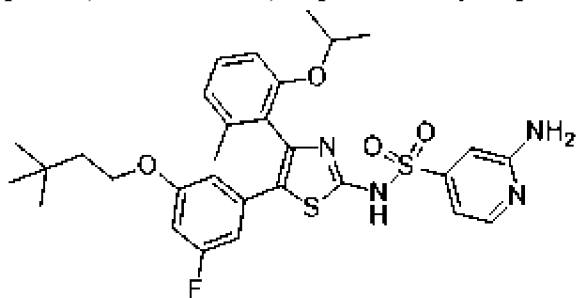
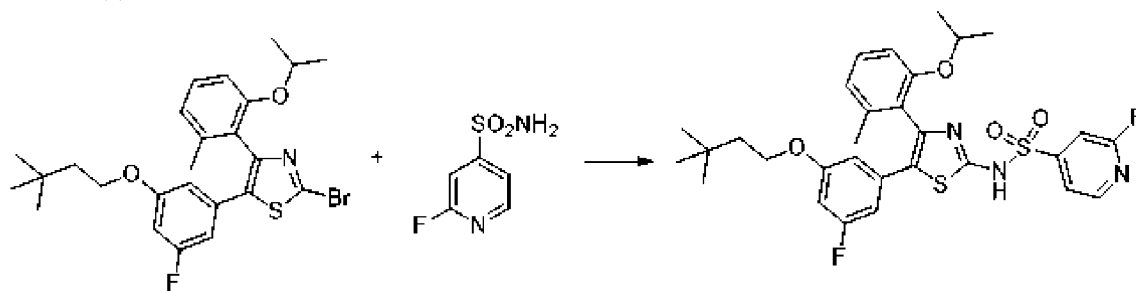
Суспензию N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (108 мг, 0,189 ммоль) в гидроксиде аммония (30 мл) запаивали в пробирку и нагревали при 130 °С в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (15 мл) и насыщенном водном растворе хлорида аммония (15 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (21,6 мг, выход 20%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,98 мин. MS (ESI)  $m/z$  569 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54 (м, 1 H), 7,45 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 7,30 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,19 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,00 (с, 1 H), 6,75 (д,  $J=5,6$  Гц, 1 H), 6,45 (д,  $J=10,0$  Гц, 2 H), 6,36 (с, 2 H), 6,13 (шир., 2 H), 3,63 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 H), 2,79 (м, 1 H), 1,58 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 H), 0,98 (с, 6 H), 0,92 (с, 9 H) м. д.

**Пример 34**

**2-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамид**

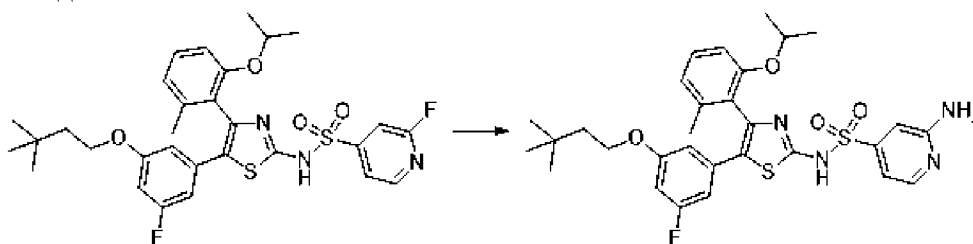
**Стадия 1.**

К раствору **Промежуточного соединения G-7** (405 мг, 0,8 ммоль в NMP (9 мл) добавляли 2-фторпиридин-4-сульфонамид (169 мг, 0,96 ммоль), карбонат натрия (254 мг, 2,4 ммоль), иодид меди (15 мг, 0,08 ммоль) и транс-(1R,2R)N, N'-диметилциклогексан-1,2-

диамин (34 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в запаянной пробирке в атмосфере азота в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (60 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (125 мг, выход 26%) в виде коричневого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,64 мин. MS (ESI)  $m/z$  602 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2.



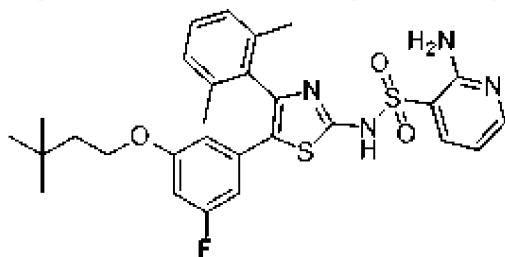
К раствору N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (125 мг, 0,208 ммоль) в NMP (3,0 мл) добавляли гидроксид аммония (20 мл). Реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке при 130 °С в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток помещали в воду (40 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)-4-(2-изопропокси-6-метилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамида (40,4 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,99 мин. MS (ESI)  $m/z$  599 [M+H]<sup>+</sup>.

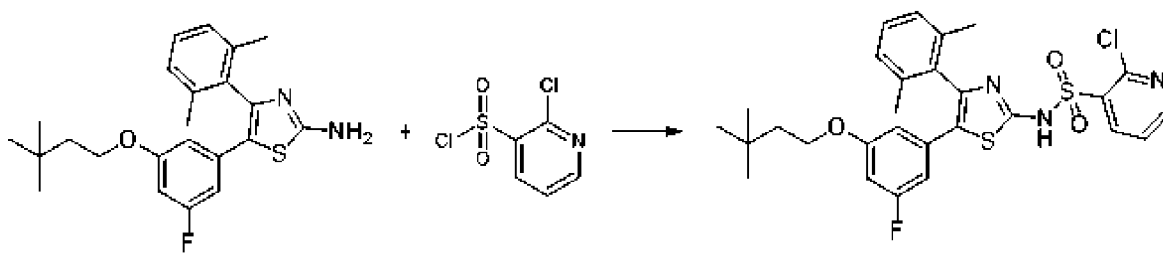
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,32 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 H), 7,05-7,02 (м, 2 H), 6,87-6,78 (м, 3 H), 6,46-6,42 (м, 3 H), 5,79 (с, 2 H), 4,45-4,39 (м, 1 H), 3,75-3,64 (м, 2 H), 1,97 (с, 3 H), 1,61 (т,  $J=7,2$  Гц, 2 H), 1,11 (д,  $J=6,4$  Гц, 3 H), 1,06 (д,  $J=6,0$  Гц, 3 H), 0,93 (с, 9 H) м. д..

### Пример 35

**2-Амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-3-сульфонамид**



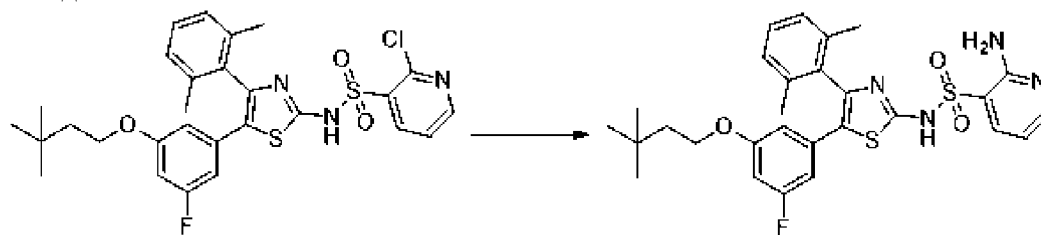
### Стадия 1.



К раствору **Промежуточного соединения С-11** (600 мг, 1,51 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли 2-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (958 мг, 4,52 моль) и DMAP (37 мг, 0,3 ммоль). Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (80 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенный раствор этилацетата промывали водой (80 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на флэш-колонке с обращенной фазой с получением целевого соединения 2-хлор-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазола-2-ил)пиридин-3-сульфонамида (330 мг, 38,2%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,44 мин. MS (ESI)  $m/z$  574 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



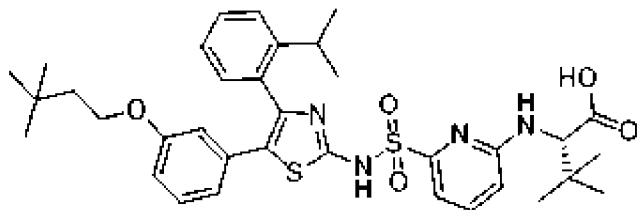
2-Хлор-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-3-сульфонамид (330 мг, 0,57 ммоль) помещали в закрытый с уплотнением герметичный резервуар и добавляли гидроксид аммония (25 мл). Смесь нагревали до 130°С и перемешивали при той же температуре в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (80 мл). Этилацетатный раствор промывали водой (80 мл) и соляным раствором (100 мл), затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной HPLC с получением целевого соединения 2-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутоксид)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-3-сульфонамида (56,1 мг, 17,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,44 мин. MS (ESI)  $m/z$  555 [M+H]<sup>+</sup>.

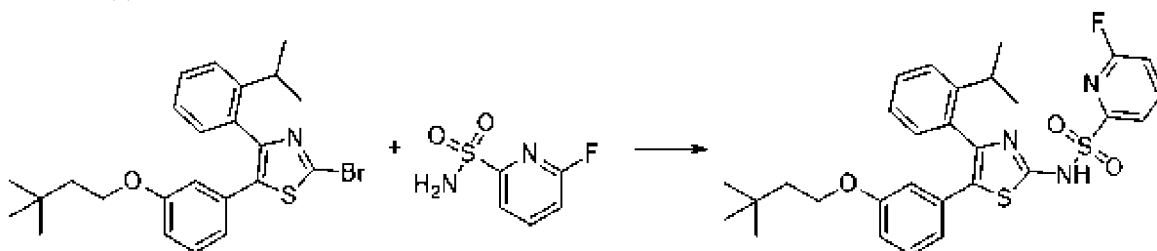
<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08 (дд,  $J=7,7$ , 1,7 Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 6,78 (с, 2H), 6,51 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 6,45 (дт,  $J=10,4$ , 2,2 Гц, 1H), 6,37 (ддд,  $J=8,6$ , 7,0, 3,5 Гц, 3H), 3,66 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,60 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..

#### Пример 36

**(S)-2-((6-(N-(5-(3-(3,3-Диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)сульфамоил)пиридин-2-ил)амино)-3,3-диметилбутановая кислота**



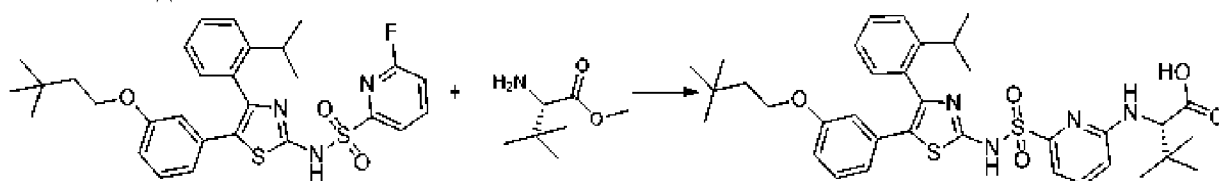
**Стадия 1.**



К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-2b**) (140 мг, 0,305 ммоль) в безводном NMP (3,0 мл) добавляли 6-фторпиридин-2-сульфонамид (80,7 мг, 0,458 ммоль), CuI (5,8 мг, 3,1 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (129 мг, 1,22 ммоль) и N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (13,0 мг, 0,092 ммоль) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (30 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением целевого соединения (90 мг, 53,2%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,51 мин. MS (ESI) *m/z* 554 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**



К раствору N-[5-[3-(3,3-диметилбутоксифенил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил]-6-фторпиридин-2-сульфонамида (90,0 мг, 0,163 ммоль) в DMSO (2,0 мл) добавляли метил-(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноат (70,8 мг, 0,488 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (80 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и рассолом (80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения



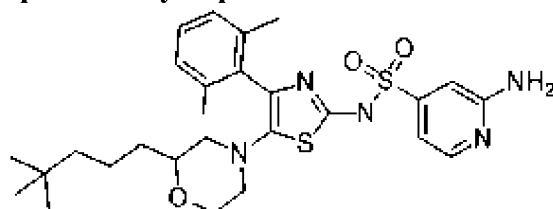
(10,9 мг, 10,1%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,3 мин. MS (ESI) 665 [M+H]<sup>+</sup>.

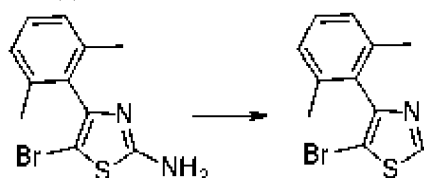
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,49-7,41 (м, 2H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,13 (с, 2H), 7,12-7,09 (м, 1H), 6,73-6,71 (м, 2H), 6,50-6,48 (м, 2H), 5,07 (с, 1H), 3,61-3,57 (м, 2H), 2,86 (с, 1H), 1,59-1,56 (т, 2H), 1,02-0,91 (м, 24H) м. д..

### Пример 37

#### 2-Амино-N-(5-(2-(4,4-диметилпентил)морфолино)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)пиридин-4-сульфонамид



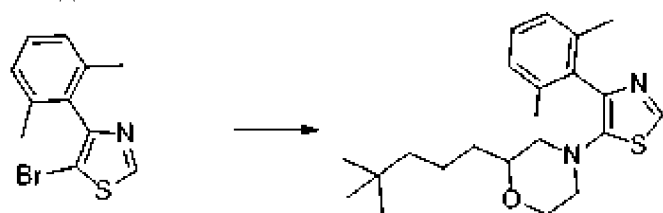
#### Стадия 1.



К раствору **Промежуточного соединения В-2а** (800 мг, 2,8 ммоль) в THF (10 мл) добавляли *t*-BuONO (378 мг, 3,6 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. Затем реакцию гасили водой (10 мл). Полученный водный раствор экстрагировали EA (50 мл). Раствор EA промывали соляным раствором (50 мл) и затем концентрировали с получением 5-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (0,60 г, выход 79,2%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,17 мин. MS (ESI) *m/z* 268 [M+H]<sup>+</sup>.

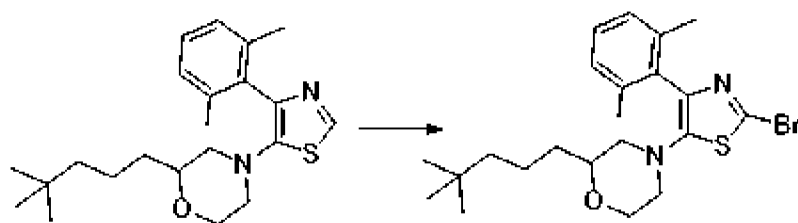
#### Стадия 2.



К перемешиваемому раствору 5-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (1,00 г, 3,7 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли гидрохлорид 2-(4,4-диметилпентил)морфолина (**Промежуточное соединение Е-14**) (992 мг, 4,5 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 мг, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли EA (50 мл). Органический раствор промывали соляным раствором (50 мл × 2) и концентрировали с получением 2-(4,4-диметилпентил)-4-(4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)морфолина (1,20 г, выход 86%) в виде твердого вещества красного цвета.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,62 мин. MS (ESI) *m/z* 373 (M+H)<sup>+</sup>.

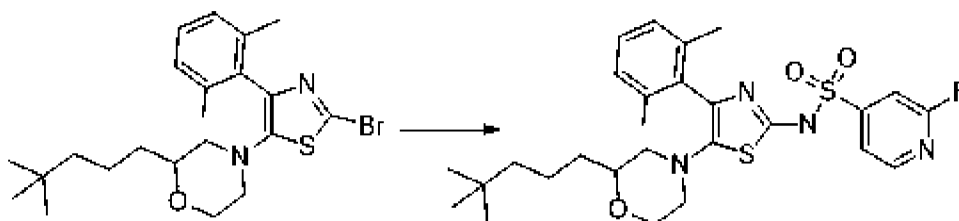
#### Стадия 3.



К реакционной смеси 2-(4,4-диметилпентил)-4-(4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)морфолина (1,20 г, 3,2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NBS (573 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа. Затем реакционную смесь разбавляли EA (50 мл), промывали рассолом (100 мл × 3) и затем концентрировали. Остаток очищали комбинированной флэш-хроматографией (EA в PE=0-10%), с получением 4-(2-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)-2-(4,4-диметилпентил)морфолина (0,90 г, выход 61,9%) в виде желтого масла.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,93 мин; MS (ESI)  $m/z$  450, 452.  $[M+H]^+$ .

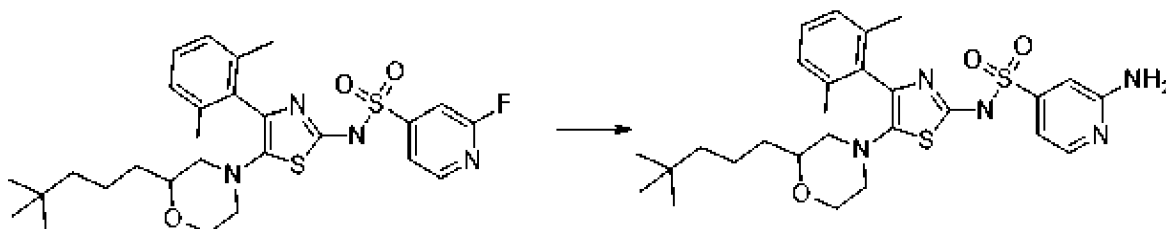
#### Стадия 4.



Реакционную смесь 4-(2-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)-2-(4,4-диметилпентил)морфолина (480 мг, 1,06 ммоль), 2-фторпиридина-4-сульфонамида (375 мг, 2,1 ммоль),  $Na_2CO_3$  (282 мг, 2,7 ммоль),  $N^1, N^2$ -диметилциклогексан-1,2-диамина (75 мг, 0,53 ммоль) и CuI (20 мг, 0,1 ммоль) в 5 мл NMP нагревали при  $110^\circ C$  в течение ночи в перчаточном боксе. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), затем промывали водой (10 мл). Раствор DCM концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(5-(2-(4,4-диметилпентил)морфолино)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (200 мг, выход 36,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,40 мин. MS (ESI)  $m/z$  547  $[M+H]^+$ .

#### Стадия 5.



Реакционную смесь N-(5-(2-(4,4-диметилпентил)морфолино)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторпиридин-4-сульфонамида (70 мг, 0,13 ммоль) в NMP (2 мл) и  $NH_4OH$  (20 мл) герметизировали в герметичном резервуаре и перемешивали при  $130^\circ C$  в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC (MeCN- $H_2O$ /0,05% FA) с получением указанного в заголовке

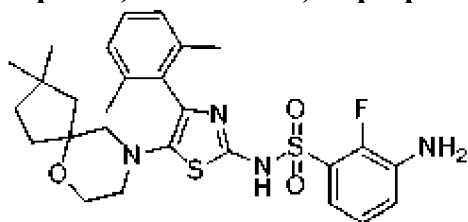
соединения (30 мг, выход 43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 1,95 мин. MS (ESI)  $m/z$  544 [M+H]<sup>+</sup>.

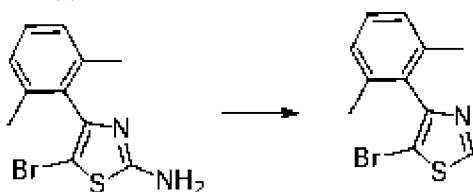
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  8,04 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,26 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,16-7,14 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,97 (дд,  $J=5,6, 1,2$  Гц, 1H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 3H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 1,39-1,07 (м, 7H), 0,86 (с, 9H) м. д..

### Пример 38

#### 3-Амино-N-(5-(2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторобензолсульфонамид



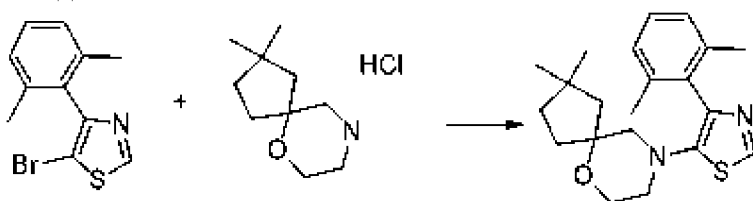
#### Стадия 1.



К раствору **Промежуточного соединения В-2а** (500 мг, 1,77 ммоль) в THF (25 мл) добавляли трет-бутилнитрит (236 мг, 0,2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. Затем реакцию гасили водой (50 мл). Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл). Раствор EtOAc промывали соляным раствором (50 мл) и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью SGC (PE:EA=10:1) с получением 5-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (299 мг, 63,1%) в виде желтого масла.

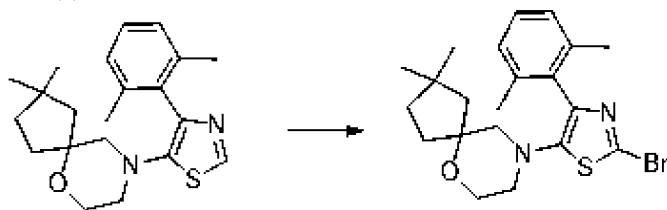
ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,198 мин. MS (ESI)  $m/z$  268 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



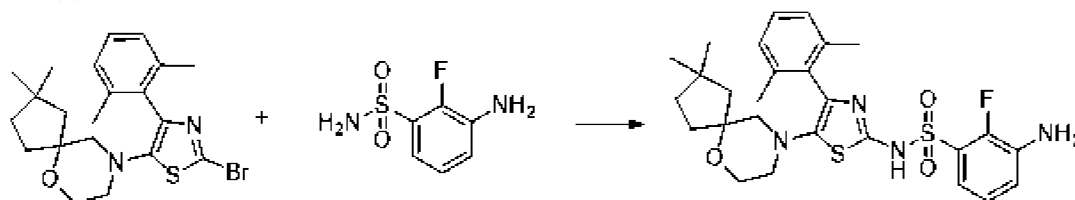
К раствору 5-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (299 мг, 1,11 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли 3,3-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана гидрохлорида (**Промежуточное соединение Е-8**) (298 мг, 1,45 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,09 г, 3,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EA (50 мл). Раствор EA промывали соляным раствором (50 мл × 2) и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (PE:EA=10:1) с получением 9-(4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)-2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана (286 мг, выход 71,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,471 мин. MS (ESI)  $m/z$  357 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3.**

К раствору 9-(4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)-2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана (286 мг, 0,802 ммоль) в 10 мл THF добавляли NBS (150 мг, 0,842 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные экстракты EtOAc промывали соляным раствором (50 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной TLC (PE:EA=10:1) с получением 9-(2-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)-2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана (302 мг, 86,5%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 4,388 мин. MS (ESI) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4.**

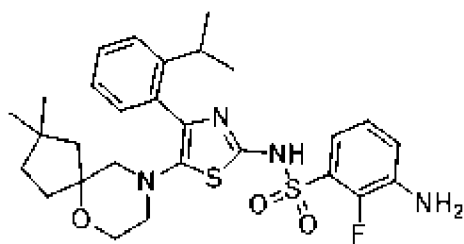
Смесь 9-(2-бром-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-5-ил)-2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декана (275 мг, 0,632 ммоль), 3-амино-2-фторбензолсульфонамида (**Промежуточное соединение R-11**) (144 мг, 0,758 ммоль), карбоната натрия (167 мг, 1,58 ммоль), N, N'-диметилэтан-1,2-диамина (11,1 мг, кат.) и йодида меди (I) (12 мг, кат.) нагревали при перемешивании в перчаточном боксе при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли соляным раствором (50 мл), затем экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 3-амино-N-(5-(2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторбензолсульфонамида (93,0 мг, 27,0%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,212 мин. MS (ESI) *m/z* 545 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,27 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, *J*=7,2 Гц, 3H), 7,11-6,93 (м, 2H), 3,63 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 2,84 (т, *J*=4,7 Гц, 2H), 2,56 (дд, 2H), 2,23 (д, *J*=2,6 Гц, 6H), 1,77-1,60 (м, 1H), 1,45 (м, 3H), 1,10 (м, 2H), 0,97 (с, 3H), 0,74 (с, 3H) м. д..

**Пример 39**

**3-амино-N-(5-(2,2-диметил-6-окса-9-азаспиро[4.5]декан-9-ил)-4-(2-изопропилфенил)тиазол-2-ил)-2-фторбензолсульфонамид**



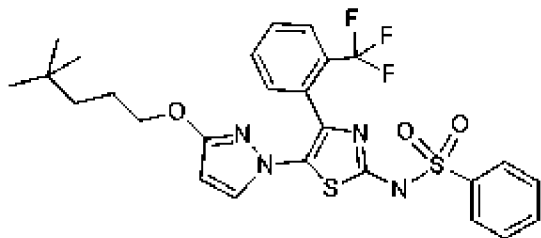
**Соединение Примера 39** синтезировали, начиная с **Промежуточного соединения В-1**, следуя тому же протоколу, что и в **Примере 38**, описанном выше.

ЖХМС (кислая среда): Время удержания РХ 2,27 мин. MS (ESI)  $m/z$  559  $[M+H]^+$ .

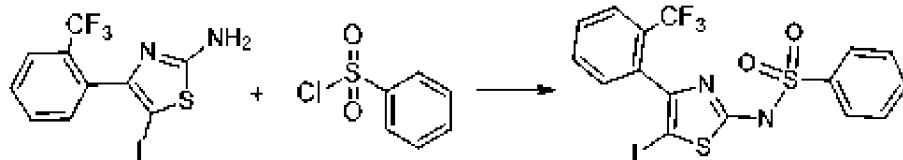
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,49-7,45 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 3,62-3,60 (м, 2H), 2,98-2,95 (м, 1H), 2,82-2,80 (м, 2H), 2,63-2,56 (м, 2H), 1,70-1,65 (м, 1H), 1,51-1,38 (м, 3H), 1,25-1,00 (м, 8H), 0,97 (с, 3H), 0,79 (с, 3H) м. д..

#### Пример 40

**N-(5-(3-((4,4-Диметилпентил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



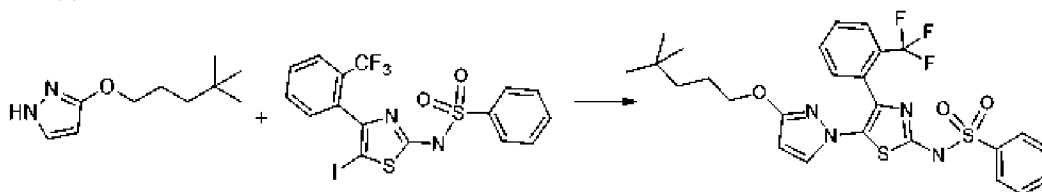
#### Стадия 1.



К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения В-9** (1,3 г, 3,51 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (0,744 г, 0,00421 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часа. Растворитель удаляли на роторном испарителе, а остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением **N-(5-йодо-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамида** (1,8 г, 74,4%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  511  $[M+H]^+$ .

#### Стадия 2.



К перемешиваемому раствору **N-(5-йодо-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамида** (0,84 г, 1,65 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли **Промежуточное**

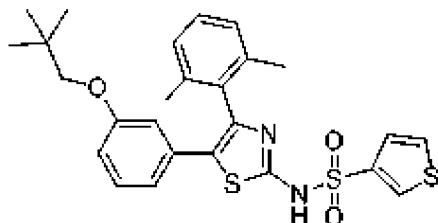
**соединение Е-2** (0,25 г, 1,37 ммоль), CuI (0,0261 г, 0,137 ммоль) и N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-димилэтан-1,2-диамин (0,0121 г, 0,137 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли перегонкой при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(5-(3-((4,4-диметилпентил)окси)-1H-пиразол-1-ил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамида (0,053 г, выход 6,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: MS (ESI)  $m/z$  565 [M+H]<sup>+</sup>.

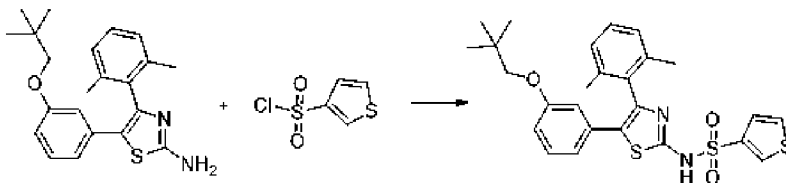
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,64-7,45 (м, 7H), 6,71 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,63 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 4,10 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,73-1,68 (м, 2H), 1,31-1,26 (м, 2H), 0,91 (с, 9H) м. д..

### Пример 41

**N-(4-(2,6-Диметилфенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)тиофен-3-сульфонамид**



### Стадия 1.



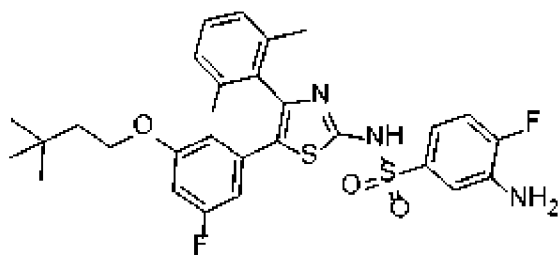
К раствору 4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-фтор-5-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-амина (210 мг, 0,573 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли тиофен-3-сульфонилхлорид (153 мг, 0,672 ммоль), DMAP (215 мг, 1,76 ммоль) и TEA (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times$  2). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением N-(4-(2,6-диметилфенил)-5-(3-(неопентилокси)фенил)тиазол-2-ил)тиофен-3-сульфонамида (65 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  513 [M+H]<sup>+</sup>.

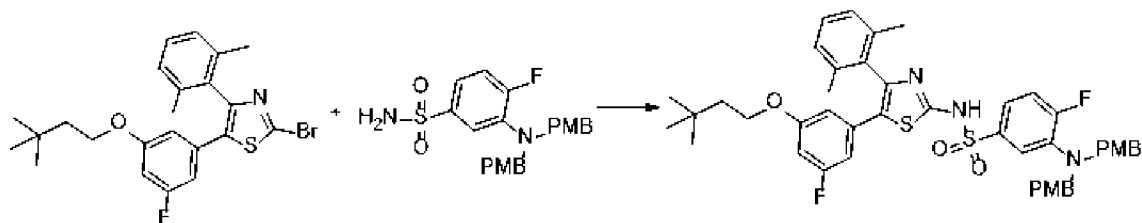
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,20 (с, 3H), 6,78 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,20 (с, 2H), 2,12 (с, 6H), 0,95 (с, 9H) м. д..

### Пример 42

**3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторофенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-4-фторобензолсульфонамид**



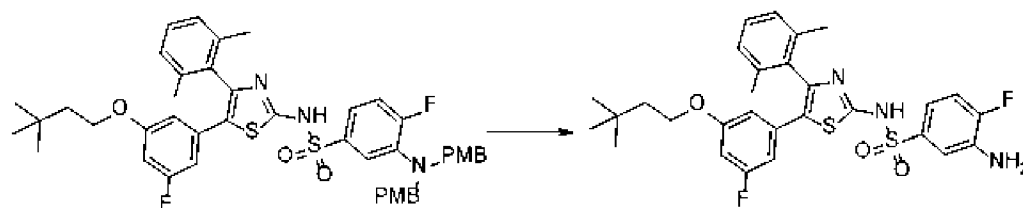
### Стадия 1.



К раствору 2-бром-5-[3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил]-4-(2,6-диметилфенил)тиазола (**Промежуточное соединение G-1a**) (130 мг, 0,281 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 3-[бис(4-метоксифенил)метил]амино]-4-фторбензолсульфонамид (**Промежуточное соединение R-12**) (145 мг, 0,337 ммоль), CuI (5,34 мг, 0,0281 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89,4 мг, 0,843 ммоль), N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамин (3,99 мг, 0,0281 ммоль) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 °С при перемешивании в течение 5 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные этилацетатные экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 3-(бис(4-метоксибензил)амино)-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-4-фторбензолсульфонамид (141 мг, 29,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,869 мин. MS (ESI)  $m/z$  812 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2.



К перемешиваемому раствору 3-(бис(4-метоксибензил)амино)-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокс)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-4-фторбензолсульфонамида (0,14 г, 0,172 ммоль) в DCM добавляли CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 32 часов. Затем смесь выливали в воду (20 мл) и рН водной среды доводили до рН 7,0. Затем водный раствор экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с

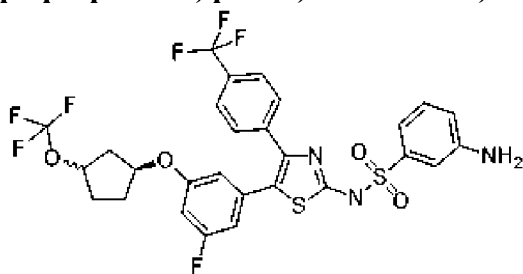
получением 3-амино-N-(5-(3-(3,3-диметилбутокси)-5-фторфенил)-4-(2,6-диметилфенил)тиазол-2-ил)-4-фторбензолсульфонамида (20 мг, 20,3%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 1.705 мин. MS (ESI)  $m/z$  572  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,54-7,51 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 7,07-6,97 (м, 3H), 6,42 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 6,32 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,63 (т,  $J=9,6$  Гц, 2H), 2,04 (с, 6H), 1,58 (т,  $J=9,6$  Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..

#### Пример 43А

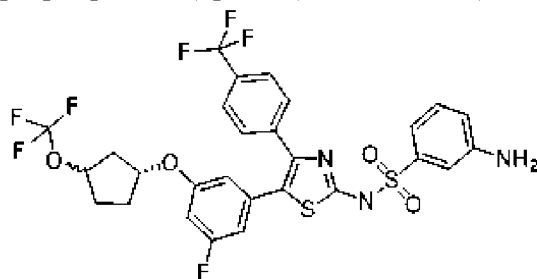
**3-амино-N-(5-(3-фторо-5-(((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)окси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



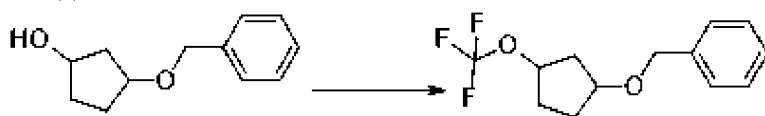
и

#### Пример 43В

**3-Амино-N-(5-(3-фторо-5-(((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)окси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



#### Стадия 1.



В колбу загружали AgOTf (12 г, 46,8 ммоль), Select-F (8,29 г, 23,4 ммоль), KF (3,62 г, 62,4 ммоль) и 3-(бензилокси)циклопентан-1-ол (3,0 г, 15,6 ммоль). После продувки Ag добавляли EtOAc (80 мл), затем TMSCF<sub>3</sub> (6,65 г, 46,8 ммоль) и 2-фторпиридин (4,55 г, 46,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали комбинированной флэш-хроматографией (100% PE) с получением (((3-(трифторметокси)циклопентил)окси)метил)бензола (1,5 г, выход 36%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,253, 2,293 мин.

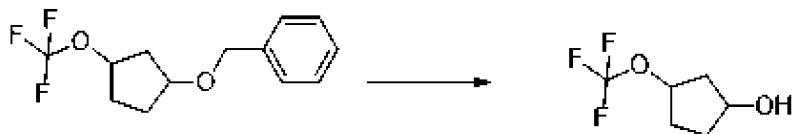
$^1H$ NMR: (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  1,57-1,81 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 4H), 2,23-2,27 (м,



1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 4,48 (д,  $J=4,0$  Гц, 2H), 4,62-4,65 (м, 1H), 7,23-7,37 (м, 5H);

$^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  -58.549.

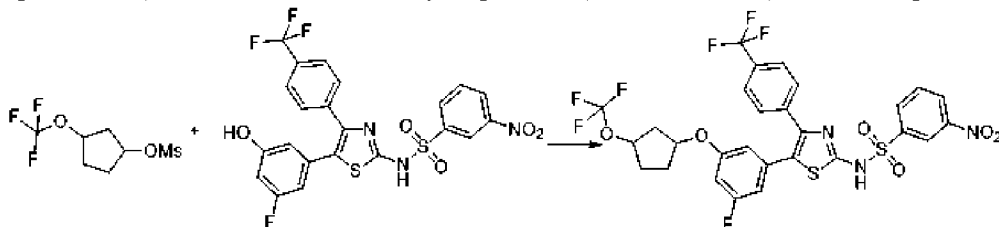
### Стадия 2.



К раствору (((3-(трифторметокси)циклопентил)окси)метил)бензола (3,0 г, 11,5 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 мл) добавляли 10% Pd/C (1 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{H}_2$  в течение 2 дней. Катализатор отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением 3-(трифторметокси)циклопентан-1-ола (1,96 г, 100%) в виде желтого масла.

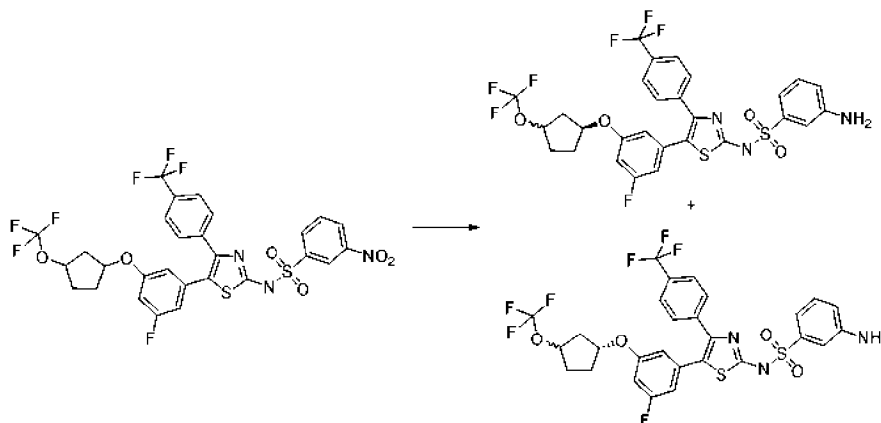


К раствору 3-(трифторметокси)циклопентан-1-ола (500 мг, 2,94 ммоль) в 5 мл DCM добавляли по каплям метансульфонилхлорид (438 мг, 3,82 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли DCM. Раствор DCM промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-(трифторметокси)циклопентилметансульфоната (730 мг, 100%) в виде коричневого масла.



К раствору 3-(трифторметокси)циклопентилметансульфоната (730 мг, 2,94 ммоль) в 2 мл NMP добавляли N-[5-(3-фтор-5-гидроксифенил)-4-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-ил]-3-нитробензолсульфонамид (150 мг, 0,28 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (226 мг, 0,695 ммоль) в закупоренной пробирке. Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в воду (20 мл). Полученный водный раствор затем экстрагировали EA. Объединенные экстракты EA промывали водой (10 мл) и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (PE:EA=1:1) с получением N-(5-(3-фтор-5-((3-(трифторметокси)циклопентил)окси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (90 мг, 46,8%) в виде желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 1,684, 1,703 мин. MS (ESI)  $m/z$  692  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



К реакции N-(5-(3-фтор-5-((3-(трифторметокси)циклопентил)окси)фенил)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-3-нитробензолсульфонамида (90 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (5 мл) и насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) добавляли Fe (72,7 мг, 1,3 ммоль). Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением двух фракций. Первое элюированное соединение было обозначено как соединение **Примера 43А** (5,8 мг, выход 6,7%) в виде белого твердого вещества; и второе элюированное соединение было обозначено как соединение **Примера 43В** (2,8 мг, выход 3,24%) в виде твердого вещества желтого цвета.

**Пример 43А:** ЖХМС: Время удержания РХ 1,932 мин. MS (ESI)  $m/z$  662 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*)  $\delta$  8,45 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,20-7,27 (м, 3H), 6,86-6,89 (м, 1H), 6,62-6,66 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 4,95-4,97 (м, 1H), 4,72-4,73 (м, 1H), 2,05-2,11 (м, 3H), 1,87-1,97 (м, 2H), 1,70-1,72 (м, 1H) м. д..

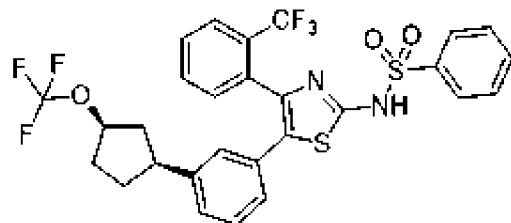
**Пример 43В:** ЖХМС: Время удержания РХ 1,899 мин. MS (ESI)  $m/z$  662 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*)  $\delta$  8,45 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,20-7,35 (м, 3H), 6,85-6,88 (м, 1H), 6,62-6,65 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,75-4,77 (м, 1H), 4,60-4,63 (м, 1H), 2,18-2,25 (м, 1H), 1,96-2,01 (м, 2H), 1,82-1,86 (м, 3H) м. д..

Абсолютная стереохимия неизвестна.

#### Пример 44А1

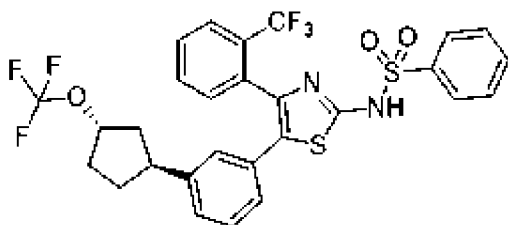
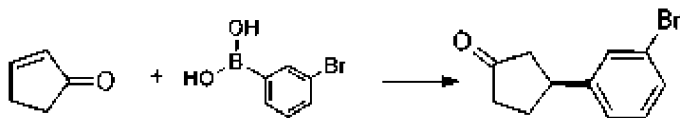
N-(5-(3-((1S,3R)-3-(Трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид



и

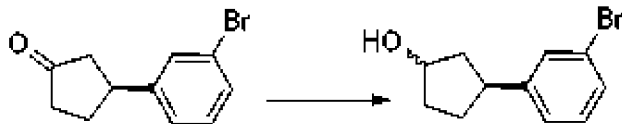
#### Пример 44А2

N-(5-(3-((1S,3S)-3-(Трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид

**Стадия 1.**

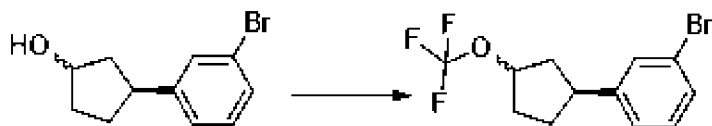
К раствору (3-бромфенил)бороновой кислоты (6,84 г, 34,2 ммоль) в 40 мл диоксана и 4 мл H<sub>2</sub>O добавляли ацетилацетонатобис(этилен)родий (I) (188,6 мг, 0,74 ммоль), (*S*)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (*S*-BINAP) (455 мг, 0,74 ммоль) и циклопент-2-ен-1-он (2,00 г, 24,4 ммоль) в азоте. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. После кипячения с обратным холодильником в течение 5,0 ч смесь концентрировали. Остаток распределяли между 100 мл EtOAc и 100 мл 1 н. NaHCO<sub>3</sub>. После разделения фаз органический слой промывали 100 мл солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA=5/1) с получением 4,70 г указанного в заголовке соединения (*S*)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,14 мин. MS (ESI) *m/z* 241 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2.**

К охлажденному раствору (*S*)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-она (4,58 г, 19,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40,0 мл) добавляли DIBAL (1М в толуоле, 76,7 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в атмосфере аргона. Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли насыщенный раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (80 мл) и перемешивали еще в течение 1 часа. Смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с обращенной фазой для мгновенного испарения с получением целевого соединения (3*S*)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ола (3,25 г, 70,4%) в виде бесцветного масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,05 мин. MS (ESI) *m/z* 225 [M-OH]<sup>+</sup>.

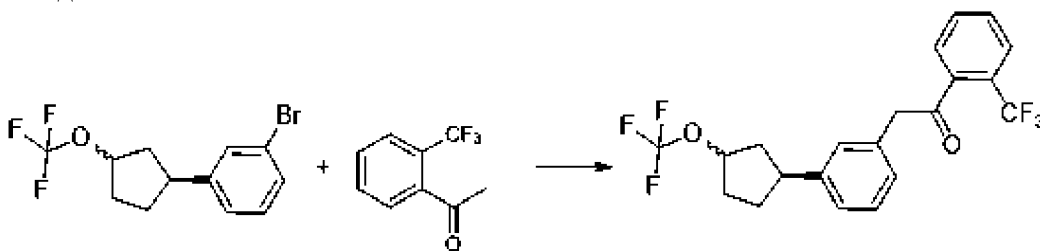
**Стадия 3.**

В колбу загружали AgOTf (3,20 г, 12,4 ммоль), Select-F (2,20 г, 6,22 ммоль), KF (964

мг, 16,6 ммоль) и (3*S*)-3-(3-бромфенил)циклопентан-1-ол (1,0 г, 4,15 ммоль), а затем продували Ar. В эту колбу добавляли EtOAc (20 мл), затем TMSCF<sub>3</sub> (1,77 г, 12,4 ммоль) и 2-фторпиридин (1,21 г, 12,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере Ar. Затем смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали комбинированной флеш-хроматографией (100% PE) с получением целевого соединения 1-бром-3-((1*S*)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола (402 мг, 31,4%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,36 (дд, *J*=16.2, 9,0 Гц, 2H), 7,16 (дд, *J*=15.8, 6,8 Гц, 2H), 4,85 (д, *J*=28.0 Гц, 1H), 3,39-2,95 (м, 1H), 2,61-2,21 (м, 2H), 2,16-1,59 (м, 5H) м. д..

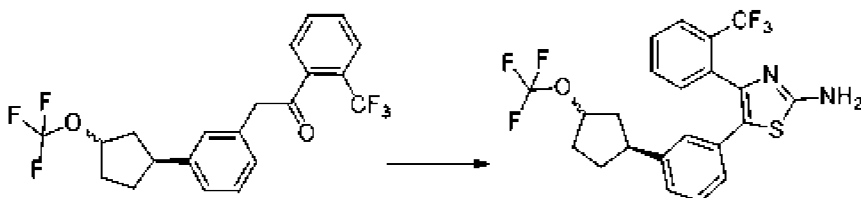
#### Стадия 4.



К раствору 1-бром-3-((1*S*)-3-(трифторметокси)циклопентил)бензола (400 мг, 1,29 ммоль) в толуоле (2,5 мл) добавляли 1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-он (243 мг, 1,29 ммоль), *t*-BuOK (290 мг, 2,59 ммоль). Реакционную колбу продували аргоном. Затем к смеси добавляли Xphos-Pd (10,2 мг, 0,0129 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Полученную смесь тщательно перемешивали. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=b20/1) с получением целевого соединения 2-(3-((1*S*)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она (435 мг, 80,7%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,34 мин. MS (ESI) *m/z* 418 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5.

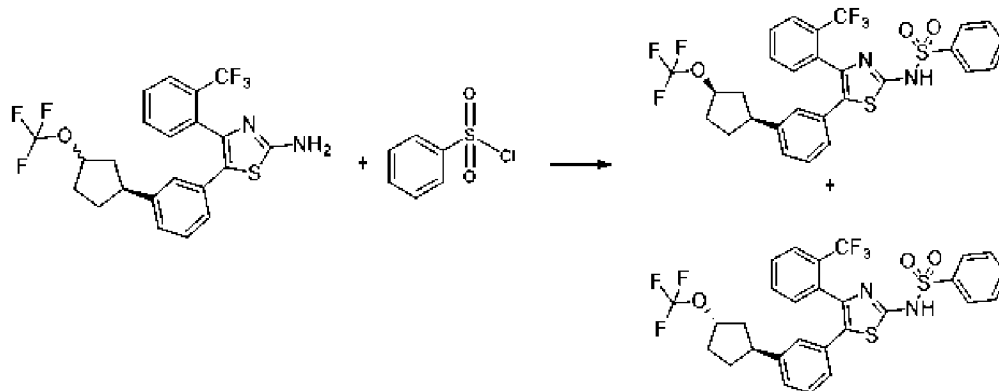


К раствору 2-(3-((1*S*)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-1-(2-(трифторметил)фенил)этан-1-она (400 мг, 0,96 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли тиомочевину (87,6 мг, 1,15 ммоль), KHCO<sub>3</sub> (115 мг, 1,15 ммоль) и BrCCl<sub>3</sub> (380 мг, 1,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (60 мл). Полученный

водный раствор экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные этилацетатные экстракты промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением целевого соединения 5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (220 мг, 48,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,17 мин. MS (ESI)  $m/z$  473 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 6.



К раствору 5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (220 мг, 0,466 ммоль) в безводном пиридине (2,0 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид при 0 °С (ледяная баня) в атмосфере аргона. Реакционной смеси давали возможность перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические слои объединяли и промывали водой (30 мл) и соляным раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением двух фракций. Первое элюированное соединение было обозначено как соединение **Примера 44A1** (48,0 мг, 16,8%) в виде светло-желтого твердого вещества; второе элюированное соединение было обозначено как соединение **Примера 44A2** (26,3 мг, 9,2%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Абсолютная стереохимия неизвестна.

**Пример 44A1:** ЖХ-МС: Время удержания РХ: 2,26 мин. MS (ESI)  $m/z$  613 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,75 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,52 (дт,  $J=14,0, 7,2$  Гц, 3H), 7,43 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,30 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,10 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,01-1,86 (м 2H), 1,49 (дд,  $J=19,2, 10,8$  Гц, 2H), 0,80 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H) м. д..

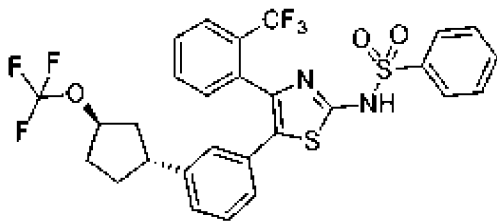
**Пример 44A2:** ЖХМС: Время удержания РХ 2,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  613 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,82 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 3H), 7,49 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,15 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 3,30-3,11 (м, 1H), 2,19-2,06 (м,

3H), 1,92 (с, 1H), 1,67-1,54 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 1H) м. д..

**Пример 44В1**

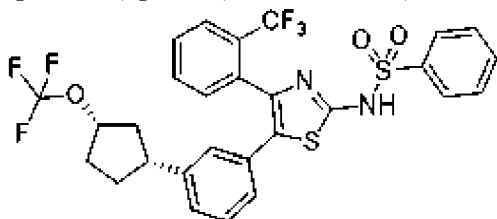
**N-(5-(3-((1R,3R)-3-(Трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



и

**Пример 44В2**

**N-(5-(3-((1R,3S)-3-(Трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



**Соединения Примера 44В1 и Примера 44В2** были синтезированы в основном по тем же протоколам, что и в **Примере 44А1** и **Примере 44А2**, за исключением того, что вместо (*S*)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (*S*-BINAP) использовали (*R*)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (*R*-BINAP) в Стадии 1.

То же, что в **Примере 44А1** и **Примере 44А2**, где неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением двух фракций. Первое элюированное соединение было обозначено как соединение **Примера 44В1** (123,9 мг, выход 27%); второе элюированное соединение было обозначено как соединение **Примера 44В2** (89,3 мг, выход 20%).

Абсолютная стереохимия неизвестна.

**Пример 44В1:** ЖХМС: Время удержания РХ 2,28 мин. MS (ESI)  $m/z$  613 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,94 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,82 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,16 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,40-2,35 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 3H), 1,61-1,52 (м, 2H) м. д..

**Пример 44В2:** ЖХМС: Время удержания РХ 2,30 мин. MS (ESI)  $m/z$  613 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,96 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,83 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,15 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 3H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,65-1,57 (м, 2H) ppm.

**Пример 45 (А1, А2, В1, В2):**

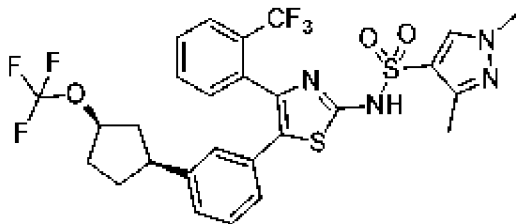
**Соединения Примера 45А1 и Примера 45А2**, приведенные ниже, были синтезированы аналогичным образом в соответствии с процедурами, описанными в

**Примерах 44A1 и 44A2**, с использованием (*S*)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (*S*-BINAP) в Стадии 1; **Примере 45B1 и Примере 45B2** с использованием (*R*)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (*R*-BINAP) в Стадии 1. В обоих случаях с использованием 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлорида вместо фенолсульфонилхлорида в Стадии 6.

### ST1-NM7803-A, B

#### Пример 45A1

**1,3-Диметил-N-(5-(3-((1*S*,3*R*)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид**

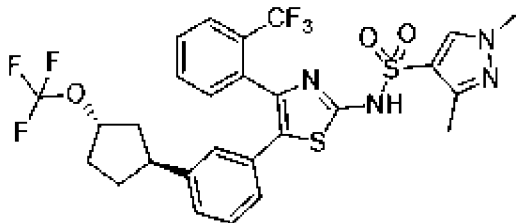


ЖХМС: Время удержания РХ 2,17 мин. MS (ESI)  $m/z$  631 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,83 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60 (дд,  $J=14,0, 7,2$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,17 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,44-2,34 (м, 4H), 2,04-1,83 (м, 3H), 1,56 (дд,  $J=17,8, 8,0$  Гц, 2H) м. д..

#### Пример 45A2

**1,3-Диметил-N-(5-(3-((1*S*,3*S*)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид**



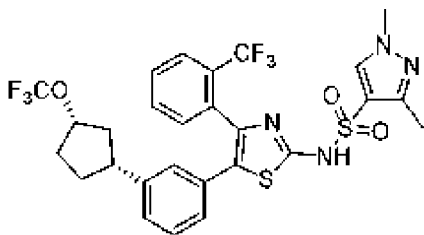
ЖХМС: Время удержания РХ 2,19 мин. MS (ESI)  $m/z$  631 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,84 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,38 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,15 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,18 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 3H), 1,93 (с, 1H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,36 (д,  $J=10,2$  Гц, 1H) м. д..

Назначение стереохимии было произвольным. Первое элюированное соединение было обозначено как **Пример 45A1**, а второе элюированное соединение было обозначено как **Пример 45A2**.

#### Пример 45B1

**1,3-Диметил-N-(5-(3-((1*R*,3*S*)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-сульфонамид**

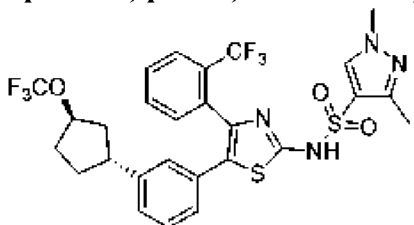


**45B1:** ЖХМС: Время удержания РХ 2,16 мин. MS (ESI)  $m/z$  631.2  $[M+H]^+$ .

**P1:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,83 (д,  $J=6,8$  Гц, 1 H), 7,79 (с, 1 H), 7,64-7,57 (м, 2 H), 7,38 (д,  $J=7,2$  Гц, 1 H), 7,15 (т,  $J=15,6$ , 8,0 Гц, 1 H), 7,10 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 6,94 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 6,88 (с, 1 H), 4,74 (с, 1 H), 3,84 (с, 3 H), 2,91-2,83 (м, 1 H), 2,42 (с, 3 H), 2,00-1,90 (м, 3 H), 1,60-1,55 (м, 2 H), 1,48 (д,  $J=6,8$  Гц, 1 H) м. д..

#### Пример 45B2

**1,3-Диметил-N-(5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид**



#### 45B2:

ЖХМС: Время удержания РХ 2,18 мин. MS (ESI)  $m/z$  631  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,82 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,65-7,57 (м, 2 H), 7,38 (д,  $J=7,2$  Гц, 1 H), 7,15 (т,  $J=15,6$ , 8,0 Гц, 1 H), 7,07 (д,  $J=8$  Гц, 1 H), 6,93 (д,  $J=8$  Гц, 1 H), 6,83 (с, 1 H), 4,76 (с, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 3,23-3,14 (м, 1 H), 2,38 (с, 3 H), 2,19-2,06 (м, 3 H), 1,96-1,92 (м, 1 H), 1,64-1,56 (м, 1 H), 1,41-1,34 (м, 1 H) м. д..

Назначение стереохимии было произвольным. Первое элюированное соединение было обозначено как **Пример 45B1**, а второе элюированное соединение было обозначено как **Пример 45B2**.

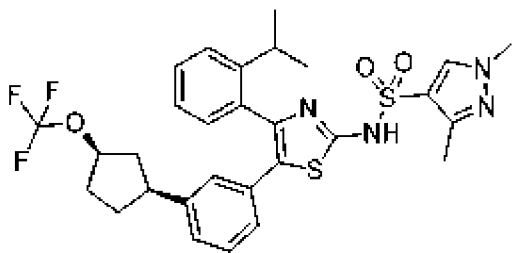
#### Пример 46 (A1, A2, B1, B2)

**Соединение Примера 46 (A1, A2, B1, B2)** синтезировали аналогичным образом, следуя процедурам, описанным в **Примере 45 (A1, A2, B1, B2)**, путем выбора соответствующих исходных материалов и хирального катализатора.

#### Пример 46A1

**N-(4-(2-Изопропилфенил)-5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид**



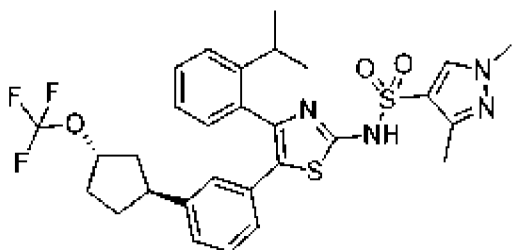


ЖХМС: время удерживания ЖХ 2,29 мин. MS (ESI)  $m/z$  605  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,82 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,39 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,17 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,71 (дд,  $J=9,6, 5,4$  Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,59-1,50 (м, 2H), 1,00 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H) м. д..

#### Пример 46A2

**N-(4-(2-Изопропилфенил)-5-(3-((1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид**

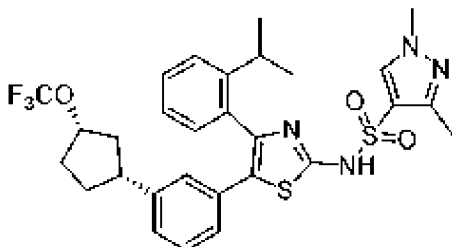


ЖХМС: Время удержания РХ 2,32 мин. MS (ESI)  $m/z$  605  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,82 (с, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,17 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,82 (дт,  $J=13,6, 6,8$  Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,17-1,99 (м, 3H), 1,90 (дд,  $J=14,8, 7,8$  Гц, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H), 1,34-1,30 (м, 1H), 0,99 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H) м. д..

#### Пример 46B1

**N-(4-(2-Изопропилфенил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид**



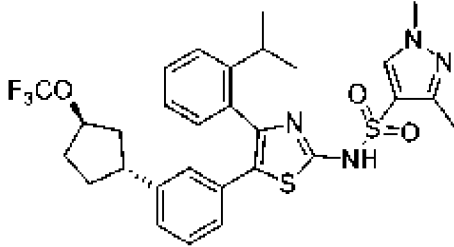
ЖХМС: LC время удерживания 2,26 мин. MS (ESI)  $m/z$  605  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,82 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=8$  Гц, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,19-7,15 (т,  $J=16,0, 8,4$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,90-2,79 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,40-2,32 (м, 1H),

1,96-1,87 (м, 3 H), 1,59 (м, 2 H), 0,10 (с, 6 H) м. д..

**Пример 46B2**

**N-(4-(2-Изопропилфенил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид**

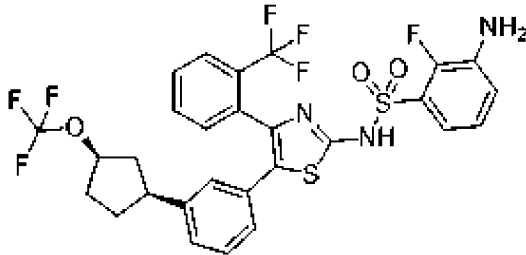


ЖХМС: LC время удержания 2,27 мин. MS (ESI)  $m/z$  605  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,84 (с, 1 H), 7,50 (м, 1 H), 7,42 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,32 (с, 2 H), 7,21-7,17 (т,  $J=15,6$ , 7,6 Гц, 1 H), 7,09 (с, 1 H), 7,01 (д,  $J=8$  Гц, 1 H), 6,84 (с, 1 H), 4,75 (с, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 3,21-3,14 (м, 1 H), 2,87-2,82 (м, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 2,18-2,03 (м, 3 H), 1,93-1,88 (м, 1 H), 1,60-1,56 (м, 1 H), 1,37-1,27 (м, 1 H), 1,01 (с, 6 H) м. д..

**Пример 47A1**

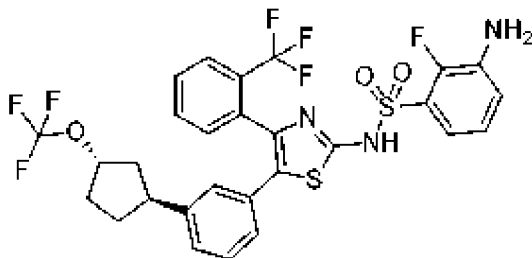
**3-Амино-2-фторо-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



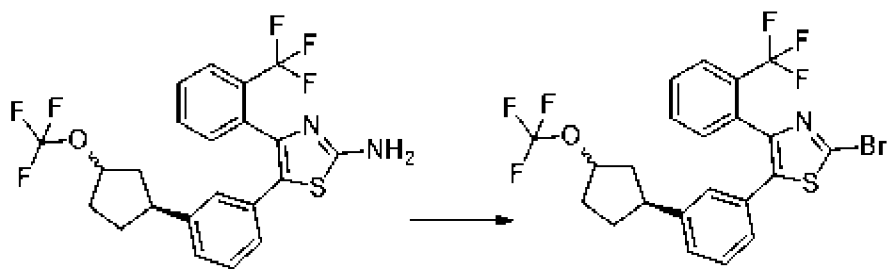
и

**Пример 47A2**

**3-Амино-2-фторо-N-(5-(3-((1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



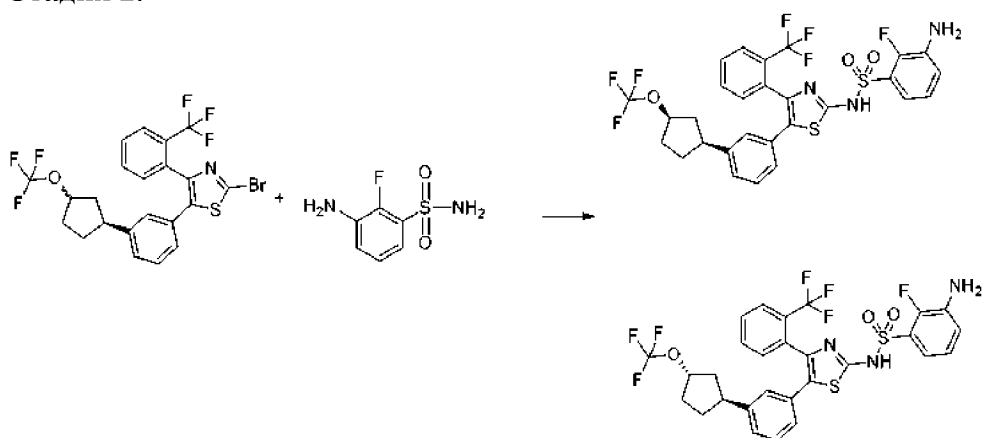
**Стадия 1.**



К раствору 5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин (полученного в результате синтеза **Примера 44А**, Стадия 5) (330 мг, 0,698 ммоль) в безводном MeCN (5,0 мл) добавляли CuBr<sub>2</sub> (93,5 мг, 0,419 ммоль) и трет-бутилнитрит (71,9 мг, 0,698 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 мин. Аликвота, проверенная анализом ЖХМС, показала, что реакция завершилась. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением целевого соединения 2-бром-5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазола (220 мг, 58,7%) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС: Время удержания РХ 2,18 мин. MS (ESI)  $m/z$  536 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2.



К раствору 2-бром-5-(3-((1S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазола (220 мг, 0,41 ммоль) в безводном DMF (3,0 мл) добавляли **Промежуточное соединение R-11** (117 мг, 0,615 ммоль), CuI (7,8 мг, 0,041 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 мг, 1,23 ммоль) и *N, N'*-диметил-1,2-этандиамин (18,2 мг, 0,205 ммоль) в атмосфере азота в перчаточном боксе. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при той же температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (20 мл). Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением соединения **Примера 47А1** (29,8 мг, 11,3%) в виде твердого вещества светло-

желтого цвета и соединения **Примера 47A2** (13,9 мг, 5,25%), также твердого вещества светло-желтого цвета.

Назначение стереохимии было произвольным. Первое элюированное соединение было обозначено как **Пример 47A1**, а второе элюированное соединение было обозначено как **Пример 47A2**. Абсолютная стереохимия неизвестна.

#### **Пример 47A1**

ЖХМС: Время удержания РХ 2,18 мин. MS (ESI)  $m/z$  646 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,83 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,40 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,17 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,02 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,04-1,83 (м, 2H), 1,72-1,45 (м, 2H), 1,25 (с, 1H) м. д..

#### **Пример 47A2**

ЖХМС: Время удержания РХ 2,20 мин. MS (ESI)  $m/z$  646 [M+H]<sup>+</sup>.

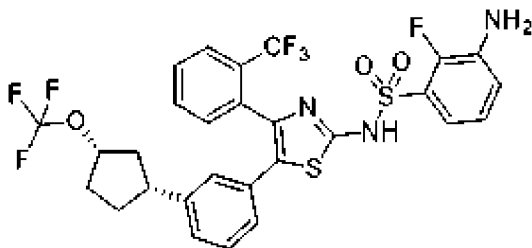
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,83 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,40 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,15 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,02 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,94 (т,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,18 (дд,  $J=17,6, 8,0$  Гц, 1H), 2,20-2,07 (м, 3H), 1,92 (с, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 1,39 (дд,  $J=16,4, 8,6$  Гц, 1H) м. д..

#### **Пример 47B1 и Пример 47B2:**

**Пример 47B1 и Пример 47B2** были синтезированы аналогично протоколу синтеза **Примеров 47A1 и 47A2** с использованием Промежуточного Соединения 2-бром-5-(3-((1R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазола, полученного в результате синтеза **Примера 44B**, Стадии 5.

#### **Пример 47B1**

**3-Амино-2-фторо-N-(5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**

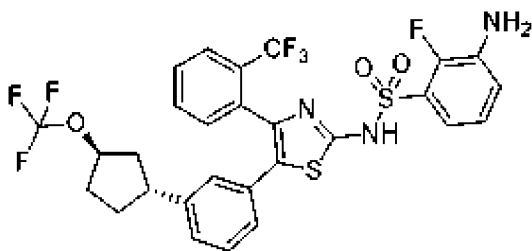


ЖХМС: Время удержания РХ 2,17 мин. MS (ESI)  $m/z$  646 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,84-7,82 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,76-4,71 (м, 1H), 3,89 (шир., 2H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 3H), 1,61-1,53 (м, 2H) м. д..

#### **Пример 47B2**

**3-Амино-2-фторо-N-(5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)-4-(2-(трифторметил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



ЖХМС: Время удержания РХ 2,21 мин. MS (ESI)  $m/z$  646  $[M+H]^+$ .

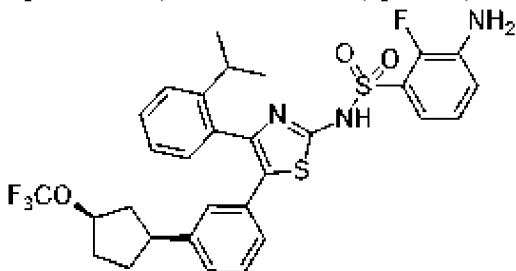
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,83 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,40 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 7,17-7,13 (м, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,76-4,75 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 3H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,65-1,57 (м, 1H), 1,40-1,35 (м, 1H) м. д..

**Пример 48 (A1, A2, B1, и B2):**

**Пример 48 (A1, A2, B1 и B2)** синтезировали аналогично **Примеру 47 (A1, A2, B1 и B2)** по протоколам, подробно описанным выше.

**Пример 48A1**

**3-Амино-2-фторо-N-(4-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1S,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**

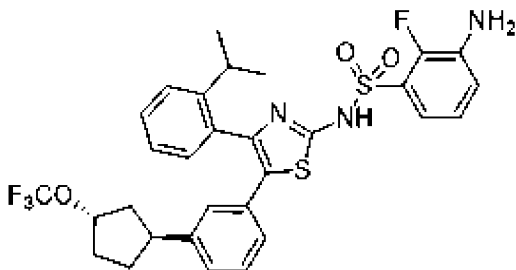


ЖХМС: Время удержания РХ 2,337 мин. MS (ESI)  $m/z$  620  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,47 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (м, 5H), 6,89 (с, 1H), 4,71 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,85 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,89 (м, 3H), 1,54 (м, 2H), 1,02 (с, 6H) м. д..

**Пример 48A2**

**3-Амино-2-фторо-N-(4-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1S,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**

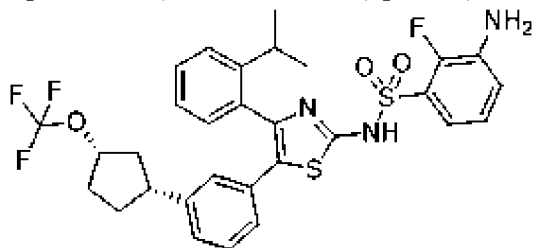


ЖХМС: Время удержания РХ 2,362 мин. MS (ESI)  $m/z$  620  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,56 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,02 (м, 5H), 6,84 (с, 1H), 4,74 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,18 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,15 (м, 3H), 2,04 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,02 (с, 6H) м. д..

**Пример 48В1**

**3-Амино-2-фторо-N-(4-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1R,3S)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**

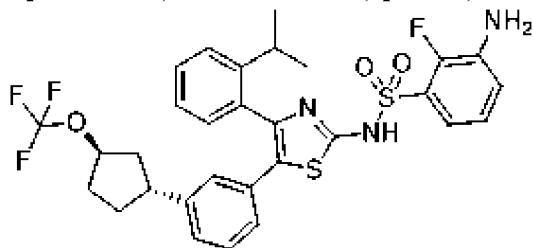


ЖХМС: Время удержания РХ 2,26 мин. MS (ESI)  $m/z$  620  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,49-7,45 (м, 1 H), 7,40-7,33 (м, 2 H), 7,30-7,26 (м, 2 H), 7,19-7,15 (м, 1 H), 7,08 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H), 7,04-6,89 (м, 4 H), 4,74-4,69 (м, 1 H), 3,90 (шир., 2 H), 2,89-2,80 (м, 2 H), 2,39-2,32 (м, 1 H), 1,99-1,85 (м, 3 H), 1,60-1,48 (м, 2 H), 1,01 (с, 6 H) м. д..

**Пример 48В2**

**3-Амино-2-фторо-N-(4-(2-изопропилфенил)-5-(3-((1R,3R)-3-(трифторметокси)циклопентил)фенил)тиазол-2-ил)бензолсульфонамид**



ЖХМС: Время удержания РХ 2,30 мин. MS (ESI)  $m/z$  620  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,50-7,46 (м, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,07-6,94 (м, 4H), 6,82 (с, 1H), 4,73-4,70 (с, 1H), 3,89 (шир., 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 3H), 1,93-1,86 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 1H), 1,37-1,30 (м, 1H), 1,00 (с, 6H) м. д..

**Таблица 3. Пример 49-509**

Следующие примеры были синтезированы способами, проиллюстрированными в синтезе примеров с 1 по 48, или аналогично примерам с 1 по 48, с использованием соответствующих промежуточных соединений, описанных в разделе «Получение промежуточных соединений», и коммерчески доступных исходных материалов.

**Таблица 3. Пример 49-509**

Номер соединения	NMR	ЖХМС Время удержания (мин.)	ЖХМС MS (ESI) $m/z$ $[M+H]^+$

49	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\delta$ 13,40 (с, 1H), 7,89 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66-7,56 (м, 5H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,37 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	1,12	595
50	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\delta$ 13,40 (с, 1H), 7,89 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,66-7,56 (м, 5H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,37 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	1,75	582
51	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,18 (шир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 3H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,41 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61-6,54 (м, 2H), 6,44-6,41 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 0,98 (с, 9H) м. д..	НО	658
52	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,01 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 5H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 1,01 (с, 9H) м. д..	2,45	674
53	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,44-7,29 (м, 6H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,80-6,78 (м, 1H), 6,53-6,50 (м, 1H), 6,42-6,38 (м, 2H), 4,16-3,83 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 1H), 1,33-1,21 (м, 3H), 1,00-0,86 (м, 6H) м. д..	1,68	580
54	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,04 (д, 2H), 7,95 (д, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,61-7,52 (м, 3H), 3,51-3,41 (м, 3H), 3,33-3,32 (м, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,92-2,88 (м, 1H), 2,80-2,67 (м, 2H), 1,92-1,86 (м, 2H), 1,63-1,44 (м, 4H), 0,89(с, 9H) м. д..	НО	568

55	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,89-7,88 (м, 2H), 7,87-7,76 (м, 2H), 7,74-7,56 (м, 5H), 7,26-7,30 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,67 (м, 1H), 1,54-1,5 (м, 2H), 0,9 (с, 9H) м. д..	НО	560
56	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,59-7,55 (м, 3H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,22 (дд, $J=8,0$ Гц & 8,0 Гц, 1H), 6,89-6,87 (м, 1H), 6,74 (м, 2H), 6,23 (д, $J=8$ Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,01 (м, 9H) м. д..	1,67	563
57	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\delta$ 8,11 (дд, $J=7,6$ Гц & 8 Гц, 1H), 8,00 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74-7,72 (м, 3H), 7,60 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,26 (дд, $J=8,0$ Гц & 8 Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=2,0$ Гц & 8 Гц, 1H), 6,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 0,91 (м, 9H) м. д..	2,32	582
58	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) 8,02 (с, 1H), 7,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61-7,40 (м, 6H), 6,76-6,75 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,00 (с, 9H) м. д..	1,67	568
59	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 7,25 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,89-6,76 (м, 2H), 6,74 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 1,01 (с, 9H) м. д..	2,19	580
60	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,52 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,68 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,00 (с, 9H) .	2,22	562



61	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 13.42 (шир. с, 1H), 7,77-7,75 (м, 2H), 7,58-7,54 (м, 3H), 7,18 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,86-6,83 (м, 1H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,47 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	HO	581
62	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,16-8,11 (м, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 3H), 7,57-7,55 (м, 2H), 7,18 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,84-6,82 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	HO	600
63	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,01-7,99 (м, 1H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,61-7,58 (м, 3H), 7,48-7,45 (м, 3H), 6,58-6,56 (м, 1H), 6,49-6,46 (м, 2H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,29-1,10 (м, 3H), 0,90-0,88 (м, 6H) м. д..	1,67	658
64	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,07-8,04 (м, 1H), 7,90 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 4H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63-6,58 (м, 2H), 6,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 1,01 (с, 9H) м. д..	HO	600
65	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) 7,99 (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 5H), 6,63-6,49 (м, 3H), 4,24 (к, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,99 (с, 3H) м. д..	2,07	670
66	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,52 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,85 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,68 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,00 (с, 9H) .	2,06	592

67	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,04 (с, 1H), 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 5H), 7,18 (дд, $J=8,0$ Гц & 8 Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,0$ Гц & 1,6 Гц, 1H), 6,68-6,66 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,00 (с, 3 H), 1,00 (с, 9 H) м. д..	1,67	640
68	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,94 (д, 2H), 7,81 (д, 2H), 7,71 (д, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 4,09-4,08 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,12-3,02 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,53 (т, 2H), 0,95(с, 9H) м. д..	HO	554
69	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,94 (д, 2H), 7,81 (д, 2H), 7,71 (д, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 4,09-4,08 (м, 1H), 3,53-3,43 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,12-3,02 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,53 (т, 2H), 0,95(с, 9H) м. д..	HO	554
70	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,57-7,54 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 3H), 7,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,53-6,49 (м, 1H), 6,46-6,41 (м, 2H), 3,31 (с, 2H), 0,86 (с, 9H) м. д..	HO	581
71	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) 7,97 (с, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,85-7,42 (м, 6H), 6,62-6,46(м, 3H), 3,76-3,58 (м, 2H), 3,03 (с, 1H), 1,28-1,27 (м, 2H), 0,94 (д, $J=7,6$ Гц, 6H), 0,87 (д, $J=6,0$ Гц, 3H) м. д..	HO	672
72	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) 7,39-7,32 (м, 6H), 7,17-7,16 (м, 1H), 6,75-6,74 (м, 1H), 6,53-6,24 (м, 3H), 3,68-3,55 (м, 2H), 1,72-1,71 (м, 2H), 0,88-0,84 (м, 9 H) м. д..	HO	594

73	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8,0$ Гц & $J=2,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,71 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	НО	599
74	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,97-7,95 (м, 2H) 7,70 -7,68 (м, 2H) 7,56-7,52 (м, 3H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,03 (с, 9H) м. д..	НО	563
75	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,73-6,72 (м, 1H), 3,89 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,67 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	1,73	580
76	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,97 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,51 (дт, $J=29.6$ , 7,4 Гц, 3H), 7,36 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,62-6,53 (м, 2H), 4,25 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,66 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,99 (с, 9H) м. д..	2,38	562
77	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,99 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,65-7,59 (м, 3 H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,40 (д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 7,12 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=2,4$ Гц, 1 H), 4,25 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,73 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,00 (с, 9H) м. д..	2,30	551

78	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,42 (м, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,88-6,85 (м, 1H), 6,78-6,77 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 1,67-1,63 (м, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,25	562
79	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) $\delta$ м. д. 13.2 (шир. с, 1 H), 7,82 (д, J=8,29 Гц, 2 H), 7,74 (д, J=8,20 Гц, 2 H), 7,16 (т, J=7,82 Гц, 1 H), 7,06 (т, J=1,86 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=7,73 Гц, 1 H), 6,91 (с, 1 H), 6,74 (дд, J=8,14 Гц, J=1,59 Гц, 1 H), 5,58 (шир. с, 2 H), 4,94 (к, J=8,69 Гц, 2 H)	0,86	581
80	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,02 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 3H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,25 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H) , 7,07 (с, 1H), 3,46 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H) м. д..	1,67	561
81	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) $\delta$ м. д. 13.08 (шир. с, 1 H), 7,82 (д, J=8,26 Гц, 2 H), 7,74 (д, J=8,26 Гц, 2 H), 7,17 (т, J=7,87 Гц, 1 H), 7,06 (т, J=1,93 Гц, 1 H), 6,95 (д, J=7,59 Гц, 1 H), 6,75 (с, 1 H), 6,73 (дд, J=8,32 Гц, J=1,85 Гц, 1 H), 5,56 (шир. с, 2 H), 4,26 (т, J=6,63 Гц, 2 H), 1,55 (к, J=6,74 Гц, 2 H), 0,76-0,63 (м, 1 H), 0,44-0,34 (м, 2 H), 0,09-0,02 (м, 2 H)	0,93	567

82	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м. д. 13.08 (шир. с, 1 H), 7,81 (д, J=8,20 Гц, 2 H), 7,73 (д, J=8,26 Гц, 2 H), 7,17 (т, J=7,87 Гц, 1 H), 7,06 (т, J=1,93 Гц, 1 H), 6,95 (д, J=7,77 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,73 (дд, J=8,02 Гц, J=1,70 Гц, 1 H), 5,56 (шир. с, 2 H), 1,96 (с, 2 H), 0,91 (с, 9 H)	0,97	569
83	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,81-7,79 (м, 1H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,48-7,46 (м, 3H), 6,91-6,88 (м, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 2H), 1,69-1,65 (м, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,41	579
84	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 3H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,55-4,53 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 2H), 1,52-1,48 (м, 1H), 1,41-1,34 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,96 (с, 3H) м. д..	2,24	588
85	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,06 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 3H), 7,50-7,43 (м, 3H), 7,24 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,89 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,67 (т, J=7,2 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,06	654

86	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ) $\delta$ 7,98-7,94 (м, 4H), 7,77 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63-7,53 (м, 3H), 3,91 (д, $J=11.2$ Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,58 (с, 1H), 2,96-2,79 (м, 3H), 2,49 (т, $J=10.4$ Гц, 1H), 1,49-1,11 (м, 6H), 0,87 (с, 9H) м. д..	2,39	568
87	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57 (д, 2H), 7,44-7,35 (м, 4H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,84-6,82 (м, 2H), 6,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 2,24-2,07 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 3H), 1,78-1,67 (м, 2H), 1,06-0,99 (м, 3H) м. д..	2,22	574
88	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> - <i>d</i> ) $\delta$ 7,38-7,28 (м, 3H), 7,13 (дд, $J=14.8, 7,0$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,84-6,65 (м, 6H), 4,61 (дт, $J=12.1, 6,0$ Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,32 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 0,99 (с, 9H) м. д..	2,22	552
89	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,58-7,54 (м, 3 H), 7,50-7,43 (м, 4H), 7,00 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 6,96 (с, 1H), 6,88 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 1,99-1,96 (м, 1 H), 1,78-1,75 (м, 1 H), 1,25 (с, 9H) м. д..	2,36	687
90	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ м. д. 13.03 (шир. с, 1 H), 7,83 (д, $J=8,28$ Гц, 2 H), 7,77-7,67 (м, 3 H), 7,16 (т, $J=7,82$ Гц, 1 H), 7,06 (т, $J=1,93$ Гц, 1 H), 6,94 (д, $J=7,65$ Гц, 1 H), 6,72 (дд, $J=8,07$ Гц, $J=1,72$ Гц, 1 H), 5,7 (д, $J=2,10$ Гц, 1 H), 5,57 (шир. с, 2 H), 4,15-4,04 (м, 2 H), 1,72-1,62 (м, 2 H), 0,91 (с, 9 H)	0,89	550

91	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ): $\delta$ 7,97-7,94 (м, 2H), 7,77-7,75 (м, 2H), 7,68-7,53 (м, 5H), 6,89 (с, 1H), 4,07 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,97 (с, 9H) м. д..	2,45	600 [M-H] <sup>-</sup>
92	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57-7,55 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 3H), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (т, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,59-6,54 (м, 1H), 6,48-6,42 (м, 2H), 4,31-4,29 (м, 0,5H), 3,88-3,82 (м, 0,5H), 1,96-1,87 (м, 2,0H), 1,79-1,75 (м, 1,0H), 1,53-1,50 (м, 1,0H), 1,42-1,25 (м, 4,0H), 1,05-0,94 (м, 1,0H), 0,85 (м, 9,0H) м. д..	2,41	648
93	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,45 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 5H), 6,66 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=10,4$ , 1H), 6,34 (с, 2H), 3,97 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,54-2,50 (м, 2H) м. д..	2,14	606
94	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,98-7,96 (м, 2H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 7,59-7,51 (м, 4H), 7,43 (д, $J=8,4$ Гц, 2 H), 7,34 (с, 1H), 3,91 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,32	551
95	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,83 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,42 (т, $J=9,6$ Гц, 3H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=8,2$ , 1,6 Гц, 1H), 6,55 (дт, $J=10,5$ , 2,2 Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=8,0$ , 2,0 Гц, 2H), 3,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,28	595

96	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ) $\delta$ 13,3 (с, 1H), 8,33 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,88-7,77 (м, 6H), 7,61-7,54 (м, 3H), 6,83 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,69 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,81 (с, 9H) м. д..	2,19	562
97	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,33 (м, 3H), 7,23 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 6,55-6,42 (м, 3H), 4,57 (дк, $J=12.1$ , 6,1 Гц, 1H), 3,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,32-1,22 (м, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,23	584
98	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,87 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,47 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,15 (дд, $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,85 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,51 (м, 3H), 4,58 (дт, $J=12.1$ , 6,1 Гц, 1H), 3,83 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,26	662
99	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ): $\delta$ 7,67 (с, 4H), 7,28-7,17 (м, 3H), 6,86-6,83 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,02 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,35	615 [M-H] <sup>-</sup>
100	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,60-7,53 (м, 3H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,38 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 7,08 (дд, $J=8,0$ , 2,2 Гц, 1H), 6,57 (дт, $J=10.5$ , 2,2 Гц, 1H), 6,52-6,41 (м, 2H), 3,92-3,76 (м, 5H), 1,64 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,35	609



101	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ) $\delta$ 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,56 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,68-6,96 (м, 1H), 6,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,63 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,54 (шир. с, 1H), 4,12 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,58 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,34	577
102	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ) $\delta$ 8,33 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,87-7,77 (м, 4H), 7,14 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,83-6,81 (м, 1H), 6,72 (дд, $J=8,0$ Гц, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,54 (шир. с, 1H), 3,69 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,81 (с, 9H) м. д..	2,14	577
103	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 10.13 (шир., 1H), 8,00 (дд, $J=7,6$ , 1,6 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,29-7,28 (м, 1H), 7,24 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,82-6,79 (м, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 3,93-3,53 (м, 5H), 2,93-2,83 (м, 3H), 2,56-2,51 (м, 1H), 1,53 -1,13 (м, 12H), 0,87 (с, 9H) м. д..	2,27	573
104	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ) $\delta$ 8,31-8,30 (м, 1 H), 8,08-7,99 (м, 2 H), 7,78-7,71 (м, 3 H), 7,63-7,56 (м, 4 H), 7,27 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,89-6,83 (м, 2 H), 6,67-6,66 (м, 1 H), 3,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,52 (т, $J=7,6$ Гц, 2 H), 0,86 (с, 9 H) м. д..	2,19	640

105	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,97 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,49 (м, 5H), 7,30 (м, 2H), 3,57-3,37 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 1,81 (м, 4H), 1,47 (м, 2H), 1,35-1,26 (м, 4H), 0,92-0,73 (с, 9H) м. д..	2,40	567
106	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00 (дд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,80-7,78 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,04-7,00 (м, 2H), 4,69-4,63 (м, 1H), 3,93-3,91 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,94 - 2,84 (м, 3H), 2,56-2,51 (м, 1H), 1,48-1,25 (м, 12H), 0,87 (с, 9H) м. д..	2,26	651
107	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,49-7,43 (м, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,29-7,21 (м, 3H), 7,16 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=8,0, 2,3$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,77 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,62 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 0,92 (с, 5H) м. д..	2,23	592
108	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,92 (с, 1H), 7,80 (дд, $J=10,6, 7,4$ Гц, 2H), 7,67-7,56 (м, 3H), 7,52-7,38 (м, 2H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=8,1, 2,1$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,74 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,63 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,19	654

109	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,34-7,38 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,25-7,27 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89-7,15 (м, 8H), 6,70-6,73 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,42-4,46 (м, 1H) 4,14 (м, 1H), 3,39 (с, 1H), 3,15-3,27 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,93-2,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,61-2,66 (м, 2H), 1,61-1,81 (м, 4H), 0,99-1,00 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), 0,94-0,96 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 0,82 (с, 9H) м. д..	2,35	606
110	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ) $\delta$ 7,71 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,31-7,14 (м, 3H), 6,88 (дд, $J=7,6, 2,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,74 (дт, $J=10,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,63-6,56 (м, 1H), 4,20-3,99 (м, 3H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 1H) м. д..	2,03	635
111	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,89 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 3H), 7,27 (д, $J=5,4$ Гц, 11H), 7,17 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,82 (дд, $J=8,3, 2,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,78 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,62 (т, $J=7,3$ Гц, 6H), 0,93 (с, 11H) м. д..	1,63	670

112	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ) $\delta$ 8,35 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (дд, $J=8,4$ Гц & 7,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=7,6$ Гц & 1,2 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=7,6$ Гц & 7,2 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,10-5,08 (м, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 3,98-3,74 (м, 6H), 2,37-2,29 (м, 2H), 1,54 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,99 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,89 (с, 9H) м. д..	2,27	629
113	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,83 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,42 (т, $J=9,6$ Гц, 3H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=8,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,55 (дт, $J=10,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 2H), 3,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,00	596
114	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) $\delta$ м. д. 13.18 (шир. с, 1 H), 7,75 (д, $J=8,11$ Гц, 2 H), 7,58 (д, $J=8,08$ Гц, 2 H), 7,27 (т, $J=8,02$ Гц, 1 H), 7,16 (т, $J=7,80$ Гц, 1 H), 7,08 (шир. с, 1H), 6,96 (д, $J=7,77$ Гц, 1 H), 6,92 (д, $J=8,06$ Гц, 1 H), 6,81 (д, $J=7,48$ Гц, 1 H), 6,76-6,68 (м, 2 H), 5,56 (шир. с, 2 H), 3,69 (д, $J=5,92$ Гц, 2 H), 2,07-1,93 (м, 2 H), 1,90-1,67 (м, 5 H), 1,30-1,15 (м, 2 H)	0,92	624
115	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ): 7,49-7,43 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 4H), 7,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 5,58 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,58-4,52 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 2H), 1,18 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,99 (с, 9H) м. д..	2,10	540

116	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ) $\delta$ 8,69 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,05-7,99 (м, 2H), 7,75-7,58 (м, 5H), 7,27 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 3,81 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,52 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,87 (с, 9H) м. д..	2,27	562
117	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,52 (дд, $J=18.2, 4,4$ Гц, 2H), 7,40 (тд, $J=8,0, 4,3$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,09 (дд, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 3,67 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,62 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H);	2,37	569
118	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,36 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,10 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,91-6,73 (м, 2H), 6,55 (д, $J=9,6$ Гц, 3H), 4,60 (дт, $J=12.1, 6,0$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J=10.2$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=17.5$ Гц, 1H), 3,85 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,1$ Гц, 6H) м. д..	2,06	626
119	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,44-7,35 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,26 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 6,62 (ддд, $J=10.6, 4,6, 1,3$ Гц, 3H), 4,64 (дт, $J=12.1, 6,1$ Гц, 1H), 4,21 (к, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,33 (д, $J=6,1$ Гц, 6H) м. д..	2,05	582

120	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ) $\delta$ 7,87 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,72 (дт, $J=7,5$ , 1,5 Гц, 1H), 7,56-7,37 (м, 4H), 7,31 (дд, $J=7,6$ , 1,7 Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,01 (тт, $J=7,5$ , 0,9 Гц, 1H), 5,57 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,56-4,47 (м, 1H), 4,18-4,09 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,15 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,99 (с, 9H) м. д..	1,85	618
121	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,75-7,74 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,41-7,26 (м, 4H), 6,98-6,94 (м, 3H), 6,57-6,50 (м, 2H), 4,50-4,47 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 1,69-1,65 (м, 2H), 1,18-1,17 (м, 6H), 0,92 (м, 6H), 0,99 (с, 9H) м. д..	2,24	568
122	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,65 (с, 1H), 7,52 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=12,5$ , 7,5 Гц, 2H), 7,12 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=20,3$ , 8,3 Гц, 2H), 6,83 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,52-6,44 (м, 3H), 4,56-4,48 (м, 1H), 3,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,27	585
123	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,92 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,69-7,55 (м, 3H), 7,53-7,40 (м, 2H), 6,49 (дт, $J=10,5$ , 2,1 Гц, 1H), 6,40-6,28 (м, 2H), 3,76 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,19	672

124	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м. д. 13.91 (шир. с, 1 H), 7,75 (д, J=8,34 Гц, 2 H), 7,57 (д, J=8,18 Гц, 2 H), 7,25 (т, J=7,93 Гц, 1 H), 7,16 (т, J=7,86 Гц, 1 H), 7,08 (т, J=1,72 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=7,83 Гц, 1 H), 6,89 (дд, J=8,38 Гц, J=2,12 Гц, 1 H), 6,78 (д, J=7,66 Гц, 1 H), 6,73 (дд, J=8,07 Гц, J=1,16 Гц, 1 H), 6,69 (т, J=1,75 Гц, 1 H), 5,56 (шир. с, 2 H), 3,57 (с, 2 H), 1,09 (с, 3 H), 0,44-0,3 (м, 4 H)	0,93	560
125	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ): δ 0,89 (с, 9H), 1,16 (д, J= 6,0 Гц, 6H), 1,74-1,79 (м, 2H), 4,12-4,16 (м, 2H), 4,52-4,54 (м, 1H), 5,58 (д, J= 2,4 Гц 1H), 6,98-7,03 (м, 2H), 7,12-7,14 (м, 1H), 7,30-7,58 (м, 6H) м. д..	2,07	539 [M-H] <sup>-</sup>
126	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,24 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,82-6,81 (м, 1H), 6,36-6,27 (м, 2H), 4,27 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,67 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,00 (с, 9H) м. д.	2,26	595
127	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,15 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,89 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,56~6,49 (м, 3H), 4,66~4,63 (м, 1H), 3,88 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 1,67 (т, J=7,2, 2H), 1,36 (д, J=6,0 Гц, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,34	662

128	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 7,97 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,2, 1,3$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 6,95 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,56-6,35 (м, 3H), 3,71 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,69 (дд, $J=9,4, 4,2$ Гц, 1H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,85-0,77 (м, 2H), 0,64-0,57 (м, 2H) м. д..	2,44	644
129	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 7,97 (с, 1H), 7,82 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 6,48 (дт, $J=10,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,41-6,29 (м, 2H), 3,68 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,14 (с, 6H), 1,62 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,24	632
130	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,80-7,79 (м, 1 H), 7,53 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,37-7,29 (м, 2 H), 7,17 (дд, $J=1,6$ Гц & 7,6 Гц, 1 H), 7,02 (дд, $J=2,4$ Гц & 8,0 Гц, 1 H), 6,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,88 (дд, $J=7,6$ Гц & 7,6 Гц, 1 H), 6,55-6,47 (м, 3H), 4,55-4,52 (м, 1 H), 3,91 (с, 2 H), 1,22 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H), 1,15-1,12 (м, 2 H), 0,90-0,87(м,2 H)	2,19	623
131	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,38-7,34 (м, 3 H), 7,25 (дд, $J=8,0$ Гц & 8,0 Гц, 1 H), 7,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,88 (дд, $J=7,6$ Гц, 7,2 Гц, 1 H), 6,81 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 6,54-6,50 (м, 3 H) 4,60-4,57 (м, 1 H), 3,92 (с, 2 H), 1,28 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H), 1,16-1,13 (м, 2 H), 0,88 (м, 2 H)	1,63	622



132	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,64 (с, 1H), 8,01 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,46-7,24 (м, 3H), 7,06 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,77 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,43 (м, $J=12,9$ Гц, 3H), 4,53 (м, 1H), 3,76 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,57 (м, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,56 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,35 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,23 (д, $J=5,9$ Гц, 6H), 0,86 (с, 9H) м. д..	2,11	655
133	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,89 (с, 1H), 7,79 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,6, 6,6$ Гц, 1H), 6,66 (дд, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 6,63-6,55 (м, 1H), 6,53 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,86 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,02 (с, 2H), 1,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,26 (д, $J=6,1$ Гц, 6H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,24	680
134	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,93 (с, 1H), 7,81 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,37 (ддд, $J=30,3, 16,5, 8,2$ Гц, 4H), 7,05-6,83 (м, 2H), 6,56 (дд, $J=24,9, 7,7\text{Hz}$ , 2H), 4,55 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,33 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,00(с, 3H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,22 (д, $J=5,5$ Гц, 6H), 1,00 (с, 9H) м. д..	2,24	645
135	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,44-7,39 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 5H), 7,29-7,19 (м, 4H), 7,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,65-6,53 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,82 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 4,58-4,48 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,93 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 1,11 (д, $J=6,0$ Гц, 6H) м. д..	2,17	702

136	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 7,99-7,80 (м, 3H), 7,65 (п, J=7,2 Гц, 3H), 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=10.5, 2,1 Гц, 1H), 6,41-6,29 (м, 2H), 3,78 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,63 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,24	686
137	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,93 (м, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,12 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,56-6,44 (м, 3H), 4,63 (дт, J=12.2, 6,1 Гц, 1H), 3,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 1,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (д, J=6,1 Гц, 6H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,30	676
138	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,88-7,77 (м, 4H), 7,18-6,97 (м, 4H), 6,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,54 (шир. с, 1H), 4,20 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,61 (т, J=7,2 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,44	645
139	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,90 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,53-6,42 (м, 3H), 4,51 (дт, J=11.9, 6,0 Гц, 1H), 3,80 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,62 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,19 (д, J=6,0 Гц, 6H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,34	716

140	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00 (с, 1 H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,57 (дд, $J=8,0$ , 1,6 Гц, 1 H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 7,38-7,43 (м, 3 H), 6,55 (м, 1 H), 6,45 (м, 2 H), 3,84 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 0,93 (с, 9 H) м. д..	2,28	672
141	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.16 (с, 1H), 10.18 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,35-7,28 (м, 2H), 6,71 (д, $J=10.8$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,67 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,75-2,69 (м, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,88 (с, 12H) м. д..	НО	646
142	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 7,51-7,50 (м, 1H), 7,29-7,14 (м, 5H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 6,42-6,37 (м, 2H), 6,22-6,19 (м, 1H), 4,70-4,67 (м, 1H), 4,24-4,14 (м, 2H), 3,92-3,90 (м, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,14 (с, 3H) м. д..	1,94	612
143	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 7,53-7,51(м, 1H), 7,35-7,20 (м, 4H), 7,14-7,12 (м, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,91-6,88 (м, 1H), 6,43-6,37 (м, 2H), 6,22-6,20 (м, 1H), 4,70-4,65 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,33-3,32 (м, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,14 (с, 3H) м. д..	1,96	612

144	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,60 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,38 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,99 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,89 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,61 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,59-6,48 (м, 3H), 4,61-4,58 (шир., 3H), 3,85 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 1,65 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,30 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 6H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,26	585
145	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,86-7,80 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,00 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,90 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,55-6,50 (м, 3H), 4,61-4,58 (м, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 1,68 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 1,30 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 6H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,25	663
146	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,98 (с, 1 H), 7,66 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1 H), 7,46 (м, 3 H), 7,34 (м, 3 H), 6,55 (м, 1 H), 6,40 (м, 2 H), 3,82 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2 H), 1,62 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2 H), 0,92 (с, 9 H) м. д..	1,55	726
147	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м. д. 13.15 (шир. с, 1 H), 11.54 (с, 1 H), 7,99 (с, 1 H), 7,73 (д, <i>J</i> =8,29 Гц, 2 H), 7,70 (д, <i>J</i> =8,45 Гц, 1 H), 7,61 (т, <i>J</i> =2,71 Гц, 1 H), 7,55 (д, <i>J</i> =8,18 Гц, 2 H), 7,48 (дд, <i>J</i> =8,34 Гц, <i>J</i> =1,50 Гц, 1 H), 7,28 (т, <i>J</i> =7,97 Гц, 1 H), 6,89 (дд, <i>J</i> =8,31 Гц, <i>J</i> =1,97 Гц, 1 H), 6,85 (д, <i>J</i> =8,00 Гц, 1 H), 6,64 (т, <i>J</i> =1,94 Гц, 1 H), 6,55 (т, <i>J</i> =2,01 Гц, 1 H), 3,79 (т, <i>J</i> =7,19 Гц, 2 H), 1,51 (т, <i>J</i> =7,21 Гц, 2 H), 0,85 (с, 9 H)	1,02	600

148	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7,90 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,11 (дд, J=10.8, 2,4 Гц, 1H), 6,92-6,87(м, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 6,54-6,51 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,04-4,97 (м, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,62 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,23	734
149	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 9,74 (с, 1H), 8,02 (т, J=3,8 Гц, 2H), 7,57 (дд, J=4,3, 2,2 Гц, 2H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,13 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,54 (ддд, J=10.7, 7,2, 1,9 Гц, 3H), 4,65 (дт, J=12.1, 6,1 Гц, 1H), 3,87 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 1,66 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,35 (д, J=6,1 Гц, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,40	730
150	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,89 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,02-6,99 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,69-6,32 (м, 5H), 3,83 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,29	688
151	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,30 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,19-6,49 (м, 7H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,85 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,34 (д, J=6,0 Гц, 6H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,33	609

152	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,73-7,64 (м, 2H), 7,54 (тд, <i>J</i> =8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 3H), 6,90 (ддд, <i>J</i> =7,8, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> =8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,53-6,45 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,81 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 1,62 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,27	612
153	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,90 (с, 1H), 7,73-7,60 (м, 3H), 7,52 (т, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 7,46 (д, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, <i>J</i> =10.6 Гц, 1H), 6,47 (д, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,80 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 3,00 (с, 3H), 1,62 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,16	690
154	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,65~7,60 (м, 3H), 7,53 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,65 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,61~6,58 (м, 1H), 6,53~6,49 (м, 2 H), 3,90 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,68 (т, <i>J</i> =4,0 Гц, 2H), 0,99 (с, 9H) м. д..	2,29	595
155	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 9,12 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,41 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> =3,2 Гц, 1H), 7,00~6,90 (м, 2 H), 6,55 (м, <i>J</i> =10.0 Гц, 1H), 4,59~4,56 (м, 1H), 3,86 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 1,67~1,61 (м, 3H), 1,23 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 6H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,13	585
156	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 7,45-7,36 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,27 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =4,1 Гц, 2H), 6,96 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,84 (дд, <i>J</i> =8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,53-6,38 (м, 3H), 3,72 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,70 (д, <i>J</i> =5,1 Гц, 1H), 1,62 (с, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,87 (дт, <i>J</i> =6,2, 4,6 Гц, 2H), 0,67-0,61 (м, 2H) м. д..	2,26	566

157	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 13.33 (с, 1H), 7,79 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,41 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,87-6,78 (м, 2H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,44 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,32	598
158	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,83 (дд, $J=5,3, 3,8$ Гц, 1H), 7,61 (ддд, $J=29,5, 11,0, 6,2$ Гц, 3H), 7,46 (дд, $J=5,1, 3,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,48 (дт, $J=10,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,39-6,27 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,76 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,20	595
159		1,59	618
160	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ): $\delta$ 7,40-7,36 (м, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 7,11 (дд, $J=10,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 2H), 6,60-6,58 (м, 1H), 6,54-6,50 (м, 1H), 6,42 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,04-4,97 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 2H), 1,62 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,25 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,23	656
161	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,81 (с, 3H), 7,62 (с, 2H), 7,46 (с, 2H), 6,47 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 6,34 (с, 2H), 3,74 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,16 (с, 3H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	1,59	673

162	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,04 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71-7,53 (м, 5H), 6,60-6,57 (м, 1H), 6,46 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,639-1,604 (м, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	1,67	704
163	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,201-8,161 (м, 1H), 7,998-7,975 (м, 1H), 7,727-7,700(м, 2H), 7,563-7,557 (м, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 6,62-6,60 (м, 1H), 6,528-6,500 (м, 1H), 6,390 (с, 1H), 3,842-3,806 (м, 2H), 1,642-1,607 (м, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	1,67	616
164	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,60 (дд, $J=8,4$ , 7,3 Гц, 2H), 7,36-7,22 (м, 4H), 6,90 (дд, $J=11,4$ , 2,3 Гц, 2H), 6,75 (ддд, $J=14,7$ , 10,3, 5,4 Гц, 4H), 6,63-6,52 (м, 4H), 6,47 (с, 2H), 4,89 (с, 3H), 4,56 (дт, $J=12,0$ , 6,1 Гц, 2H), 3,82 (т, $J=7,0$ Гц, 4H), 3,33 (дт, $J=3,2$ , 1,6 Гц, 72H), 1,62 (т, $J=7,0$ Гц, 4H), 1,14 (д, $J=6,0$ Гц, 12H), 1,05-0,93 (м, 9H) м. д..	2,23	603
165	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,05-7,79 (м, 3H), 7,74-7,56 (м, 2H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,12 (дд, $J=8,1$ , 1,8 Гц, 1H), 6,49 (дт, $J=10,5$ , 2,2 Гц, 1H), 6,42-6,29 (м, 2H), 3,77 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,27	598
166	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,71 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,56 (м, $J=13,9$ , 6,6 Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 6,82 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,69-6,22 (м, 4H), 3,72 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,19	576



167	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,55 (с, 1 Н), 8,19 (с, 1 Н), 7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 7,68 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 7,36 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,54 (м, 1 Н), 6,42 (м, 2 Н), 3,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,04 (с, 3 Н), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 0,92 (с, 9 Н) м. д..	2,27	636
168	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,95-7,80 (м, 2Н), 7,76 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,70-7,59 (м, 2Н), 7,44 (д, $J=6,3$ Гц, 1Н), 6,49 (дт, $J=10,5$ , 2,1 Гц, 1Н), 6,40-6,26 (м, 2Н), 3,77 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 0,95 (с, 9Н) м. д..	2,22	637
169	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,28-7,26 (м, 1Н), 7,25-7,18 (м, 3Н), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,89 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,80-6,78 (м, 1Н), 6,67-6,30 (м, 4Н), 3,82 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 0,94 (с, 9Н) м. д..	НО	610
170	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 7,71-7,67 (м, 2Н), 7,62-7,54 (м, 2Н), 7,25 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 6,73 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 6,61-6,57 (м, 1Н), 6,50-6,47 (м, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 3,82-3,79 (м, 2Н), 1,64-1,60 (м, 2Н), 0,96 (с, 9Н) м. д..	1,65	613

171	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,83 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=8,6$ , 6,6 Гц, 1H), 6,67 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 6,60 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,51 (ддд, $J=16,4$ , 10,7, 5,5 Гц, 3H), 4,52 (дд, $J=12,0$ , 5,9 Гц, 1H), 3,85 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 1,64 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,25 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,94 (с, 9H) м. д..	1,65	681
172	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,60 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,27 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,66 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,98 (с, 9H) м. д..	2,23	596
173	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,05-7,95 (м, 2H), 7,75 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,60 (дт, $J=21,2$ , 7,6 Гц, 2H), 7,42 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,77-6,32 (м, 4H), 3,73 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,23	580
174	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,42 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,63-7,52 (м, 3H), 7,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,68-6,58 (м, 2H), 6,47 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,29	616

175	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ м. д. 13.18 (шир. с, 1 Н), 7,75 (д, $J=8,32$ Гц, 2 Н), 7,57 (д, $J=8,12$ Гц, 2 Н), 7,28 (т, $J=7,93$ Гц, 1 Н), 7,15 (т, $J=7,81$ Гц, 1 Н), 7,08 (т, $J=1,94$ Гц, 1 Н), 6,96 (д, $J=7,69$ Гц, 1 Н), 6,90 (дд, $J=8,22$ Гц, $J=2,03$ Гц, 1 Н), 6,85 (д, $J=7,88$ Гц, 1 Н), 6,73 (дд, $J=7,87$ Гц, $J=1,37$ Гц, 1 Н), 6,66 (т, $J=1,96$ Гц, 1 Н), 5,56 (шир. с, 2 Н), 3,78 (т, $J=7,25$ Гц, 2 Н), 1,51 (т, $J=7,25$ Гц, 2 Н), 1,22-1,14 (м, 2 Н), 0,80 (с, 6 Н), 0,76 (т, $J=7,40$ Гц, 3 Н)	1,02	590
176	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,92 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 7,83-7,68 (м, 2Н), 7,59 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н), 7,42 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н), 6,63 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 6,22 (д, $J=9,5$ Гц, 1Н), 5,81 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 4,25 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,65 (т, $J=7,3$ Гц, 2Н), 0,99 (с, 9Н) м. д..	2,18	596
177	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,32-7,37 (м, 3Н), 7,21-7,26 (м, 1Н), 7,09-7,11 (м, 1Н), 6,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,78-6,86 (м, 2Н), 6,51-6,63 (м, 3Н), 4,55-4,61 (м, 1Н), 3,96-3,99 (м, 1Н), 3,70-3,74 (м, 1Н), 2,58-2,62 (м, 1Н), 1,27 (д, $J=4,0$ Гц, 6Н), 1,22 (д, $J=4,0$ Гц, 3Н) м. д..	2,13	610
178	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 13.07 (с, 1Н), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,53 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,41-7,39 (м, 2Н), 7,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 6,61-6,64 (м, 2Н), 6,34 (с, 2Н), 6,33 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 6,69 (шир. с, 1Н), 4,08 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,55 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,01 (д, $J=4,4$ Гц, 6Н), 0,92 (с, 9Н) м. д..	2,43	654

179	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,10 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,01 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 6,87 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 4,86 (с, 2 H), 4,65~4,62 (м, 1H), 3,88 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,33 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,29 (т, $J=4,0$ Гц, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,13	585
180	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,65-7,56 (м, 1H), 7,46 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 6,76 (дд, $J=13.5, 9,4$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,34 (дд, $J=9,2, 1,7$ Гц, 1H), 6,25 (дд, $J=9,6, 1,8$ Гц, 1H), 4,67-4,47 (м, 3H), 4,35 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,69 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,29 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 1,00 (с, 9H) м. д..	2,19	604
181	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,67 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 3H), 7,33 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,68-6,38 (м, 3H), 6,35-6,26 (м, 2H), 3,68 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,58 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,91 (с, 9H) м. д..	2,17	577
182	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,58-7,54 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 3H), 7,22-7,20 (м, 1H), 7,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,58 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,86-5,84 (м, 1H), 4,58-4,56 (м, 3H), 4,14-4,00 (м, 2H), 1,79 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 1,32-1,30 (м, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,04	541

183	<p><sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) 7,61 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1 Н), 7,57 (дд, <math>J=7,6</math> Гц &amp; 8,0 Гц, 1 Н), 7,36-7,33 (м, 2 Н), 7,09 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 1 Н), 6,77 (д, <math>J=10,8</math> Гц, 1 Н), 6,45 (с, 1 Н), 6,36 (с, 1 Н), 4,67 (м, 1Н), 3,78 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2 Н), 1,52 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2 Н), 0,99 (д, <math>J=5,6</math> Гц, 6 Н), 0,85 (с, 9 Н) м. д..</p>	2,33	653
184	<p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,69 (дд, <math>J=7,6</math> Гц &amp; 8,0 Гц, 1 Н), 7,56 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1 Н), 7,36-7,34 (м, 2 Н), 7,07 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 1 Н), 6,84 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1 Н), 6,78 (д, <math>J=11,2</math> Гц, 1 Н), 6,54 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1 Н), 6,34 (с, 1Н), 4,68 (м, 1Н), 3,80 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2 Н), 2,99 (с, 6Н), 1,53 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2 Н), 0,99 (д, <math>J=5,6</math> Гц, 6 Н), 0,86 (с, 9 Н) м. д..</p>	2,43	681
185	<p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): 8,18 (к, <math>J=7,6</math> Гц, 1Н), 7,98 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 1Н), 7,43-7,39 (м, 1Н), 7,31 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1Н), 7,13 (д, <math>J=9,6</math> Гц, 1Н), 6,93-6,89 (м, 1Н), 6,61-6,52 (м, 2Н), 6,46 (с, 1Н), 5,03-4,99 (м, 1Н), 3,86-3,80 (м, 2Н), 1,62 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2Н), 1,30-1,26 (м, 3Н) 0,92 (с, 9Н) м. д..</p>	2,24	660
186	<p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): 7,60-7,56 (м, 1Н), 7,42-7,38 (м, 1Н), 7,24 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 1Н), 7,11-7,08 (м, 1Н), 6,92-6,88 (м, 1Н), 6,70 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1Н), 6,58-6,51 (м, 2Н), 6,43 (с, 1Н), 5,01-4,95 (м, 1Н), 3,86-3,75 (м, 2Н), 1,62 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 2Н), 1,29-1,11 (м, 3Н) 0,95 (с, 9Н) м. д..</p>	2,18	657

187	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,18 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,23 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60-6,50 (м, 4H), 4,60-4,52 (м, 3H), 3,86 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,68 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,02	585
188	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,64-7,49 (м, 3H), 7,41 (дд, $J=16.5$ , 7,6 Гц, 2H), 6,58 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,65 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,00 (с, 9H) м. д..	2,28	610
189	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,61-7,59 (м, 2H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,41 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,62-6,55 (м, 2H), 6,50-6,45 (м, 2H), 3,90 (дд, $J=8,8$ , 4,0 Гц, 1H), 3,51 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,68-1,60 (м, 1H), 0,95 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,89 (с, 9H) м. д..	НО	609
190	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,23 (дд, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,19 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83-6,77 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,61-6,58 (м, 1H), 4,71 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,79 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,41-3,37 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,51-2,45 (м, 1H), 1,65 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,84 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) м. д..	2,02	621

191	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,20 (дд, $J=4,8$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=7,2$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=2,0$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,69-6,65 (м, 2H), 6,61-6,58 (м, 1H), 4,74 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,43-3,37 (м, 1H), 2,95 (с, 6H), 2,51-2,47 (м, 1H), 1,65 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,87 (д, $J=6,8$ Гц, 3H) м. д..	2,11	649
192	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,51 (дд, $J=24,0$ , 7,9 Гц, 3H), 7,40 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,77 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,63 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,26	597
193	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,49 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,32 (дд, $J=12,8$ , 7,7 Гц, 3H), 6,49 (дд, $J=24,0$ , 9,4 Гц, 2H), 6,32-6,25 (м, 2H), 3,72 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,60 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,33	609
194	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,06 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,72-7,71 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,61-6,58 (м, 1H), 6,50-6,46 (м, 3H), 6,02 (м, 2H), 4,65-4,38 (м, 1H), 3,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,23-1,21 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,25	585

195	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,55-7,59 (м, 1H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,16-7,18 (м, 1H), 6,97-6,99 (м, 1H) 6,85-6,89 (м, 1H), 6,58-6,61 (м, 1H), 6,50-6,55 (м, 3H), 4,55-4,64 (м, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,70-3,75 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 1,29 (д, $J=8,0$ Гц, 6H), 1,23 (д, $J=8,0$ Гц, 3H) м. д..	2,15	611
196	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 7,60 (дд, $J=7,6$ Гц & 8,0 Гц, 1 H), 7,43 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 7,32 (м, 1 H), 7,13 (д, $J=8$ Гц, 1 H), 6,61-6,55 (м, 3H), 6,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H); 4,68 (шир. S, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,05 (т, $J=6,4$ Гц, 2 H), 1,96 (т, $J=6,4$ Гц, 2 H), 1,33 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H), 1,24 (с, 6 H) м. д.	2,17	655
197	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,75 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,50 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,70-6,40 (м, 2H), 6,14 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,56 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,90 (с, 9H) м. д..	2,24	578
198	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,71 (дд, $J=9,0$ , 2,5 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,5$ , 5,4 Гц, 1H), 7,57 (ддд, $J=11.3$ , 7,9, 3,5 Гц, 2H), 7,26 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,27 (дд, $J=9,9$ , 1,8 Гц, 1H), 6,03 (дд, $J=9,6$ , 1,8 Гц, 1H), 4,14 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,64 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,01 (с, 9H) м. д..	2,19	614



199	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,48 (ддд, <i>J</i> =13.7, 8,5, 3,9 Гц, 2H), 7,37 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,67 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 6,48 (дт, <i>J</i> =10.5, 2,2 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,30 (дд, <i>J</i> =9,1, 1,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,63 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,25	601
200	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,52 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,30 (д, <i>J</i> =3,2 Гц, 2H), 6,83 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 6,52 (д, <i>J</i> =10.5 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 3,80 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,63 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	1,66	610
201	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13.33 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,64-7,48 (м, 3H), 7,09 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 6,89-6,77 (м, 1H), 6,71-6,64 (м, 1H), 6,61 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 4,35 (с, 1H), 3,95 (т, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 1,72 (т, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 1,08 (с, 6H) м. д..	1,94	597
202	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,57-7,55 (м, 2H), 7,39-7,37 (м, 3H), 7,33-7,32 (м, 1H), 7,23-7,22 (м, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,59(дд, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 6,49-6,48 (м, 2H), 4,00-3,98 (м, 1H), 3,77-3,76 (м, 1H), 2,63-2,62 (м, 1H), 1,23 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H) м. д..	2,18	620
203	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,49 (д, <i>J</i> =11.7 Гц, 5H), 7,36 (с, 1H), 6,62-6,44 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,32 (с, 1H), 1,08 (д, <i>J</i> =4,3Hz, 3H), 0,84 (с, 9H) м. д..	1,68	609

204	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,05 (с, 1H), 7,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,35-6,28 (м, 2H), 3,79 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,61 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,32	663
205	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,64-7,55 (м, 2H), 7,52 (с, 2H), 7,48-7,30 (м, 8H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,53 (д, $J=10,5$ Гц, 2H), 6,44 (с, 3H), 3,80 (т, $J=7,2$ Гц, 5H), 0,98-0,87 (м, 23H)	2,20	611
206	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,38 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,64-7,56 (м, 5H), 6,87 (д, $J=10,8\text{Hz}$ , 1H), 6,69 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,74 (д, $J=9,6\text{Hz}$ , 1H), 3,67 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,09 (с, 3H), 0,86 (с, 9H) м. д..	2,19	609
207	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,60-7,51 (м, 4H), 7,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,39-6,35 (м, 2H), 4,00-3,91 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,39 (с, 3H) м. д..	2,01	665
208	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12,95 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 7,13-7,11 (м, 3H), 6,51-6,50 (м, 4H), 6,12 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 1,63 (с, 2H), 1,00-0,97 (м, 15H) м. д.	2,30	586
209	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57-7,52 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,76-6,40 (м, 5H), 3,81 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	НО	661

210	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): 7,73-7,71 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 3H), 7,26 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,72-6,68 (м, 2H), 6,61-6,59 (м, 2H), 4,08-4,05 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 1H), 1,19 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д..	2,07	611
211	<sup>1</sup> H ЯМР (400МГц, DMSO-d6) δ ppm 13,34 (bs, 1 H), 10,14 (bs, 1 H), 8,28 (t, J=1,90 Гц, 1 H), 7,78 (dt, J=7,86 Гц, J=1,72 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,39 Гц, 2 H), 7,57 (d, J=8,39 Гц, 2 H), 7,54-7,45 (м, 2 H), 7,28 (t, J=7,96 Гц, 1 H), 6,90 (dd, J=8,26 Гц, J=2,20 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=7,84 Гц, 1 H), 6,67 (t, J=1,90 Гц, 1 H), 3,80 (t, J=7,15 Гц, 2 H), 2,59 (sept., J=6,85 Гц, 1 H), 1,52 (t, J=7,20 Гц, 2 H), 1,10 (d, J=3,81 Гц, 6 H), 0,86 (s, 9 H)	1,05	646
212	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,00-7,91 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,46 (дд, J=16.3, 8,2 Гц, 4H), 6,66-6,59 (м, 1H), 6,52 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,66 (т, J=7,2 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H) м. д..	2,36	597
213	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,49 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 3H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,61 (д, J=10.1 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,09 (т, J=13.2 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,07 (с, 9H) м. д..	1,60	619
214	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,98-7,94 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 3H), 7,51-7,41 (м, 4H), 6,69-6,62 (м, 1H), 6,36 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,44 (м, 1H), 1,89-1,68 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H), 1,48 (дд, J=13.9, 3,7 Гц, 1H), 1,40-1,32 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,93 (с, 3H) м. д..	2,38	609

215	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,48 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2 Н), 7,35 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 2 Н), 6,53-6,40 (м, 3 Н), 6,32 (с, 1 Н), 4,49 (м, 1 Н), 1,95-1,86 (м, 1 Н), 1,75-1,68 (м, 1 Н), 1,66-1,54 (м, 2 Н), 1,46 (м, 1 Н), 1,39-1,33 (м, 1 Н), 1,05 (с, 3 Н), 0,94 (с, 3 Н) м. д..	2,34	607
216	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,63-7,50 (м, 3Н), 7,41 (дд, $J=15.6, 7.7$ Гц, 3Н), 6,59 (дд, $J=25.6, 17.6$ Гц, 4Н), 4,09 (т, $J=13.2$ Гц, 2Н), 1,07 (с, 9Н) м. д..	2,16	631
217	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,53-7,45 (м, 2Н), 7,39 (д, $J=2,0$ Гц, 2Н), 6,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 6,55 (д, $J=12.0$ Гц, 1Н), 6,43-6,34 (м, 2Н), 4,00 (т, $J=12.0$ Гц, 2Н), 3,94 (с, 3Н), 2,15 (с, 3Н), 1,06 (с, 9Н) м. д..	1,62	633
218	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н) 7,52-7,54 (м, 1Н), 7,43-7,46 (м, 2Н), 7,19-7,26 (м, 2Н), 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,89-6,91 (м, 1Н), 6,38-6,74 (м, 4Н), 3,82 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н), 1,63 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н), 0,94 (с, 9Н) м. д..	НО	НО
219	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,97 (д, $J=7,4$ Гц, 2Н), 7,57 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,53-7,44 (м, 4Н), 7,37 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 6,49 (д, $J=10.4$ Гц, 1Н), 6,33 (д, $J=7,6$ Гц, 2Н), 3,75 (т, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,14 (с, 3Н), 1,61 (т, $J=7,1$ Гц, 2Н), 0,92 (с, 9Н) м. д..	2,36	593

220	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,58-7,52 (м, 3H), 7,44 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,40-6,35 (м, 2H),, 4,01-3,92 (м, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,21 (с, 3H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,40 (с, 3H) м. д..	2,11	693
221	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,69-7,56 (м, 5H), 7,26 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 6,73-6,61 (м, 4 H), 3,77 (с, 2 H), 1,23 (с, 3 H), 0,96 (с, 9 H) м. д..	1,56	625
222	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,56 (м, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (м, $J=29.0, 15.5$ Гц, 3H), 7,32 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,47 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,82 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,64 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,90 (с, 9H) м. д..	2,25	613
223	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,61-7,53 (м, 3H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,63 (дд, $J=16.0, 8,0$ Гц, 2H), 6,37 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 1,79 (м, $J=27.9, 11.4, 5,3$ Гц, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,47 (дд, $J=13.7, 3,7$ Гц, 1H), 1,39-1,31 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 0,93 (с, 3H) м. д..	2,35	625
224	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц , хлороформ- <i>d</i> ) 8,41-8,33 (м, 2H), 7,89-7,77 (м, 2 H), 7,28 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,58-6,46 (м, 3 H), 4,66-4,63 (м, 1 H), 3,88 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,32-2,18 (м, 3 H), 1,67 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H), 0,95 (с, 9 H) м. д..	2,44	695

225	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,64-7,56 (м, 1H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,49-7,38 (м, 2H), 6,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,47-6,27 (м, 2H), 4,03 (дд, $J=12,0, 8,0$ Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,23 (дд, $J=32,0, 16,0$ Гц, 8H), 0,90 (д, $J=24,0$ Гц, 6H) м. д..	2,39	635
226	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,68-7,44 (м, 4H), 7,40 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,43-4,35 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,91-1,28 (м, 6H), 1,06 (с, 3H), 0,97 (с, 3H) м. д..	2,39	621
227	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,40-7,29 (м, 4H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,41-6,27 (м, 2H), 3,67 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,15 (с, 6H), 1,63 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,53	582
228	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,52-7,56 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 2H), 6,99-7,01 (м, 1H), 6,90-6,92 (м, 1H), 6,64-6,65 (м, 1H), 6,42-6,53 (м, 4H), 2,01 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,24	611
229	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,64~7,58 (м, 3H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,64~6,59 (м, 2H), 6,53 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,13~4,04 (м, 2H), 2,21~2,12 (м, 2H), 1,43 (с, 3H) м. д..	2,08	651

230	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,32 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,81-6,71 (м, 1H), 6,47 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,40-6,26 (м, 2H), 3,68 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,15 (с, 6H), 1,62 (с, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,44	568
231		1,04	644
232	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,61-7,53 (м, 3H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,63 (дд, $J=16,0$ , 8,0 Гц, 2H), 6,37 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 1,79 (м, $J=27,9$ , 11,4, 5,3 Гц, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,47 (дд, $J=13,7$ , 3,7 Гц, 1H), 1,39-1,31 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 0,93 (с, 3H) м. д..	2,35	625
233		0,57	605
234	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,39-7,28 (м, 5H), 7,26-7,07 (м, 4H), 6,62-6,58 (м, 1H), 6,53-6,51 (м, 1H), 6,41-6,38 (м, 1H), 4,89 (с, 2H) м. д..	2,29	585
235	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,63-7,56 (м, 1H), 7,50 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 6,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,36 (с, 2H), 4,00 (т, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,06 (с, 9H) м. д..	2,15	645
236	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,04-7,86 (м, 4H), 7,77 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,66-7,46 (м, 3H), 3,86-3,71 (м, 2H), 2,84 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,68 (к, $J=11,1$ Гц, 2H), 1,93 (дд, $J=13,9$ , 7,0 Гц, 1H), 1,80-1,64 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 1H), 1,42 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,36-1,25 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,86 (с, 3H) м. д..	2,35	552

237	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,95 (д, <i>J</i> =8,2 Гц, 2H), 7,78 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2H), 7,60 (дд, <i>J</i> =8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,71 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 3,79 (дд, <i>J</i> =8,0, 4,3 Гц, 2H), 2,86 (т, <i>J</i> =4,7 Гц, 2H), 2,70 (к, <i>J</i> =11.1 Гц, 2H), 1,94 (дд, <i>J</i> =13.8, 7,0 Гц, 1H), 1,82-1,64 (м, 2H), 1,64-1,49 (м, 1H), 1,44 (д, <i>J</i> =13.6 Гц, 1H), 1,32 (дт, <i>J</i> =12.5, 7,3 Гц, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,87 (с, 3H) м. д..	2,32	568
238		0,85	593
239	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,66-7,58 (м, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,18 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 6,59-6,43 (м, 2H), 6,41-6,30 (м, 2H), 3,68 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,17 (с, 6H), 1,62 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,35	569
240	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,60 (дд, <i>J</i> =8,5, 7,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, <i>J</i> =13.7, 6,0 Гц, 2H), 7,17 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 6,65 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 6,48 (дт, <i>J</i> =10.4, 2,1 Гц, 1H), 6,41-6,28 (м, 2H), 3,67 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,16 (с, 6H), 1,62 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,44	583
241	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,08-7,98 (м, 2H), 7,65-7,48 (м, 3H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 2H), 6,97 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,56-6,37 (м, 3H), 3,73 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 1,71 (ддд, <i>J</i> =13.4, 8,4, 5,3 Гц, 1H), 1,62 (т, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,90-0,83 (м, 2H), 0,69-0,61 (м, 2H) м. д..	2,47	551



242	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,55 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,13 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,74 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 6,47 (д, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 6,33 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,14 (с, 6H), 1,61 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,35	617
243	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,12 (с, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 6,46 (д, <i>J</i> =12,0Hz, 1H), 6,38-6,26 (м, 2H), 3,66 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,62-1,58 (м, 8H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,40	597
244	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,38-7,33 (м, 1H), 7,19 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> =30,0 Гц, 2H), 6,40 (дд, <i>J</i> =32,5, 17,2 Гц, 3H), 5,93 (с, 2H), 4,39-4,30 (м, 1H), 2,10 (д, <i>J</i> =4,3 Гц, 6H), 1,90 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 1,66 (дд, <i>J</i> =13,6, 6,7 Гц, 2H), 1,40 (д, <i>J</i> =4,6 Гц, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,00 (с, 3H) м. д..	1,96	567
245		НО	НО
246	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,71 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, <i>J</i> =5,2 Гц & 1,2 Гц, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> =8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> =8 Гц, 1H), 6,59-6,49 (м, 3 H), 4,67-4,64 (м, 1 H), 3,90 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 2,24 (с, 3 H), 1,68(т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 1,32 (д, <i>J</i> =6 Гц, 6H), 0,96 (с, 9 H) м. д..	2,44	695

247	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,30 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,00 (дд, J=5,2, 1,3 Гц, 1H), 6,52-6,40 (м, 1H), 6,36 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,35 (тд, J=7,1, 3,5 Гц, 1H), 3,16 (с, 6H), 2,15 (д, J=4,8 Гц, 6H), 1,90 (дд, J=14.6, 7,4 Гц, 1H), 1,74-1,60 (м, 3H), 1,46-1,36 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,99 (с, 3H) м. д..	2,14	595
248	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,02-6,81 (м, 2H), 6,48 (дт, J=10.4, 2,1 Гц, 1H), 6,42-6,28 (м, 2H), 3,68 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,47 (т, J=6,3 Гц, 4H), 2,15 (с, 6H), 2,03 (т, J=6,5 Гц, 4H), 1,62 (т, J=7,3 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,04	609
249	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,59-7,57 (м, 1H), 7,52-7,51 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 2H), 7,09-7,07 (м, 1H), 6,45-6,38 (м, 2H), 6,33-6,31 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,86-2,79 (м, 1H), 1,58 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,21-0,98 (м, 6H), 0,91 (с, 9H) м. д..	1,76	583
250	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,91-7,93 (м, 2H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 3H), 7,44-7,48 (м, 2H), 3,67-3,68 (с, 1H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,36-3,39 (м, 1H), 3,04-3,06 (м, 1H), 2,87-2,90 (м, 1H), 2,61-2,66 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 1H), 2,14-2,15 (м, 1H), 1,87-1,88 (м, 1H), 0,84 (с, 9H) м. д..	2,13	568

251	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,27 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 6,98 (дд, $J=5,2, 1,4$ Гц, 1H), 6,46 (дт, $J=10,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,38-6,28 (м, 2H), 3,66 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,14 (с, 6H), 2,13 (с, 6H), 1,60 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,08	583
252		НО	НО
253	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10.62 (с, 1H), 7,65 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 7,46-7,31 (м, 3H), 7,07 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,77-3,63 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,62 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,43	623
254	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,43 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,83 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,74 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,29	561
255	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,58-7,44 (м, 3H), 7,34 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,57-6,44 (м, 3H), 4,62 (дд, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 3,84 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,64 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,33 (д, $J=4,0$ Гц, 6H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,46	569
256		НО	НО

257	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,98-8,00 (м, 2H), 7,48-7,61 (м, 5H), 7,42-7,44 (м, 2H), 7,17-7,21 (м, 1H), 6,86-6,88 (м, 1H), 6,71-6,75 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 0,99 (с, 9H) м. д..	2,35	547
258	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,07(м, 2H), 7,58 (м, 6H), 6,48 (д, $J=10.4$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=2$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,74 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,64 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,12	607
259	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 6,48-6,45 (м, 1H), 6,37-6,31 (м, 2H), 3,66 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,14 (с, 6H), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	1,63	601
260	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,03 (шир. с, 1H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,47 (м, 1H), 7,38 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,47-6,43 (м, 1H), 6,35-6,30 (м, 2H), 4,08 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,65 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,57	583

261	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,93 (д, $J=5,6$ Гц, 1 Н), 7,40 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 7,19-7,18 (м, 2 Н, 6,96 (с, 1 Н), 6,88-6,87 (м, 1Н), 6,51-6,48 (м, 2 Н), 6,31 (с, 1Н), 4,54-4,51(м, 1Н), 3,70 (т, $J=6$ Гц, 2 Н), 1,50 (т, $J=6,8$ Гц, 2 Н), 1,02 (д, $J=6$ Гц, 6 Н), 0,81 (с, 9Н) м. д..	1,63	653
262	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,47-7,50 (м, 2 Н), 7,36 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,28 (т, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,11-7,13 (м, 2 Н), 7,04 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1 Н), 6,45 (д, $J=10.4$ Гц, 1 Н), 6,34 (д, $J=9,2$ Гц, 1 Н), 6,29 (с, 1 Н), 4,57-4,66 (м, 1 Н), 3,64 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,11 (с, 6 Н), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 6 Н), 0,93 (с, 9 Н) м. д..	2,77	597
263	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,04 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,96-7,94 (м, 2Н), 7,72 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,58-7,50 (м, 3Н), 3,89-3,85 (м, 1Н), 3,76-3,65 (м, 2Н), 2,91-2,74 (м, 3Н), 2,49-2,43 (м, 1Н), 1,45-1,39 (м, 1Н), 1,20-1,15 (м, 1Н) , 0,91 (с, 9Н) м. д..	2,36	540
264		1,05	592
265	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,50 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 7,37-7,31 (м, 1Н), 7,24 (д, $J=6,9$ Гц, 3Н), 7,16 (с, 1Н), 6,72 (д, $J=6,4$ Гц, 1Н), 6,44 (дд, $J=21.4, 9,8$ Гц, 2Н), 6,33 (с, 1Н), 3,66 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,35 (с, 4Н), 2,87-2,80 (м, 1Н), 2,04 (т, $J=6,5$ Гц, 4Н), 1,60 (с, 2Н), 1,18 (д, $J=74.6$ Гц, 6Н), 0,93 (с, 9Н) м. д..	2,66	622

266	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,29 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 6,71 (дд, $J=8,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,44 (дт, $J=10.4, 2,1$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J=11.8, 9,9$ Гц, 2H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,65 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,45 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,20 (дд, $J=16.7, 8,0$ Гц, 1H), 2,16-1,95 (м, 9H), 1,72 (м, $J=2,7$ Гц, 1H), 1,60 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,17 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,87	622
267	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,99 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,57-7,548 (м, 3H), 7,23-7,16 (м, 3H), 6,91-6,89 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 4,10-4,06 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,64- 1,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,926 (с, 9H) м. д..	2,45	663
268	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,32 (с, 2H), 6,48 (дд, $J=2,8$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 6,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,73 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,07 (с, 6H), 1,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	1,76	607
269	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,35-7,28 (м, 2H), 7,21 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 6,68 (дд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=10.4$ Гц, 1H), 6,37-6,27 (м, 2H), 3,65 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,32 (т, $J=6,5$ Гц, 4H), 2,12 (с, 6H), 2,02 (т, $J=6,5$ Гц, 4H), 1,60 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,93 (с, 9H)	2,60	608

270	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,04 (с, 1H), 7,90-7,88 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,26 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,45 (д, $J=4$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,64 (т, $J=8$ Гц, 2H), 2,09 (с, 6H), 0,92 (с, 9H) м. д..	1,72	637
271	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,57 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,18 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,47 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 6,42-6,25 (м, 3H), 3,70 (дт, $J=14,3$ , 6,9 Гц, 6H), 2,38-2,03 (м, 8H), 1,61 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,45	595
272		1,03	602
273	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,82-7,79 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,56 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,39 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,77-6,75 (м, 1H), 6,61-6,55 (м, 3H), 3,33 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,12	563
274	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,96 (д, $J=7,2$ Гц, 2 H), 7,45-7,55 (м, 3 H), 7,29 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,80 (д, $J=8,0$ Гц, 2 H), 6,37-6,46 (м, 3 H), 4,47-4,56 (м, 1 H), 3,63-3,75 (м, 2 H), 1,99 (с, 3 H), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,25 (д, $J=6,4$ Гц, 3 H), 1,11 (д, $J=6,0$ Гц, 3 H), 0,93 (с, 9 H) м. д..	2,48	583

275	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,55 (д, $J=7,2$ Гц, 1 Н), 7,50 (с, 1 Н), 7,38 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,29 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,06 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1 Н), 6,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2 Н), 6,37-6,47 (м, 3 Н), 4,47-4,56 (м, 1 Н), 3,85 (с, 3 Н), 3,63-3,75 (м, 2 Н), 1,99 (с, 3 Н), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 1,26 (д, $J=6,0$ Гц, 3 Н), 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 3 Н), 0,93 (с, 9 Н) м. д..	2,48	613
276		1,08	618
277	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,53 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,34 (дд, $J=8,0, 8,0$ Гц, 2Н), 7,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,86 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,50 (т, $J=8,0$ Гц, 3Н), 6,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 4,60 (дт, $J=12,0, 6,0$ Гц, 1Н), 3,82 (т, $J=8,0$ Гц, 2Н), 3,76 (т, $J=8,0$ Гц, 4Н), 2,23-2,13 (м, 2Н), 1,63 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 1,29 (д, $J=8,0$ Гц, 6Н), 0,93 (с, 9Н) м. д..	2,45	625
278	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,06 (с, 1Н), 8,05-7,97 (м, 2Н), 7,60-7,38 (м, 5Н), 7,28 (д, $J=1,4$ Гц, 1Н), 7,25-7,21 (м, 1Н), 7,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,77-6,74 (м, 1Н), 6,65-6,63 (м, 1Н), 6,58-6,53 (м, 1Н), 3,24 (с, 2Н), 2,84 (м, 1Н), 1,04 (м, 6Н), 0,94 (с, 9Н) м. д..	2,44	521
279	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ): $\delta$ 8,02-7,91 (м, 2Н), 7,64-7,38 (м, 7Н), 6,57-6,54 (м, 1Н), 6,49-6,41 (м, 2Н), 4,05-3,85 (м, 2Н), 3,77 (с, 3Н), 1,46 (с, 3Н) м. д..	2,08	611
280		0,98	576



281	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,90-7,92 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,62-7,64 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 3H), 7,26-7,29 (м, 1H), 6,68-6,70 (м, 2H), 6,67-6,69 (м, 2H), 3,39 (с, 2H), 1,02 (с, 9H) м. д..	4,14	665
282	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 7,84-7,82 (м, 1 H), 7,66-7,64 (м, 1 H), 7,54 (дд, <i>J</i> =7,6 Гц & 7,6 Гц, 1H), 7,47-7,18 (м, 1 H), 7,18 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 6,50 (д, <i>J</i> =10 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,36(д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,25 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 3,90 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 4 H), 3,36 (с, 2H), 2,32-2,28 (м, 2H), 0,98 (с, 9 H) м. д.	2,35	621
283	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 7,82-7,81 (м, 1 H), 7,65-7,62 (м, 1 H), 7,56 (дд, <i>J</i> =7,6 Гц & 8,0 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 1 H), 7,34-7,33 (м, 1H), 6,61 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,50 (д, <i>J</i> =10.4 Гц, 1H), 6,42(с, 1H), 6,26 (дд, <i>J</i> =9,2 Гц & 2 Гц, 1H), 3,36 (с, 2 H), 0,98 (с, 9 H) м. д.	2,21	581
284	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 9,16 (с, 1H), 8,00 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,31 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 6,79 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,63 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,25 (с, 2H), 2,15 (с, 6H), 0,98 (с, 9H) м. д..	2,34	507
285	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,56 (дд, <i>J</i> =8,4, 7,4 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,17 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 6,47 (дт, <i>J</i> =10.5, 2,2 Гц, 1H), 6,38-6,31 (м, 2H), 6,30-6,22 (м, 1H), 3,72 (т, <i>J</i> =7,4 Гц, 4H), 3,26 (с, 2H), 2,26-2,12 (м, 8H), 0,95 (с, 9H)	2,41	581

286		1,07	618
287		1,05	612
288		1,03	584
289	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,53-8,54 (м, 1H), 8,27-8,29 (д, $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 8,10-8,12 (м, 1H), 7,73 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62-7,64(м, 2H), 7,44-7,46(м, 2H), 7,27-7,29 (м, 1H), 6,68-6,70 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,11 (с, 2H), 1,02 (с, 9H) м. д..	2,39	659
290	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,59 (т, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 7,31 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,83-6,81 (м, 2 H), 6,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,48-6,40 (м, 3 H), 4,55-4,47 (м, 3 H), 3,76-3,65 (м, 2 H), 2,05 (с, 3 H), 1,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,27 (д, $J=6,0$ Гц, 3 H), 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 3 H), 0,93 (с, 9 H) м. д..	1,74	599
291	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,54 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 2H), 6,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,12-6,07 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 3,20 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,11-3,09 (м, 1H), 3,17 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,83 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,11-2,10 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,39	636
292	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ): 7,94-7,92 (м, 2H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 2H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,82-2,80 (м, 2H), 2,63-2,55 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 3H), 1,24 -1,10 (м, 8H), 0,94 (с, 3H), 0,78 (с, 3H) м. д..	2,36	526

293	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,53 (м, J=8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,4, 0,6 Гц, 1H), 7,27-7,21 (т, 1H), 7,07 (дд, J=16,7, 7,7 Гц, 2H), 6,55 (дд, J=8,3, 0,6 Гц, 1H), 6,40 (дт, J=10,4, 2,2 Гц, 1H), 6,31 (т, J=1,8 Гц, 1H), 6,24-6,15 (дт, 1H), 3,20 (с, 2H), 2,10 (с, 6H), 0,89 (с, 9H) м. д..	2,26	541
294	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ): 7,93-7,91 (м, 2H), 7,61-7,51 (м, 3H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,10 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,03-6,99 (м, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H), 3,65-3,63 (м, 2H), 2,81-2,79 (м, 2H), 2,64-2,55 (м, 2H), 1,76-1,71 (м, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H), 1,53 -1,44 (м, 2H), 1,27-1,15(м, 8H), 0,99 (с, 3H), 0,81 (с, 3H) м. д..	2,25	542
295	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,0-7,95 (м, 2 H), 7,66-7,43 (м, 7H), 6,87-6,48 (м, 3H), 4,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,80 (д, J=6,4 Гц, 1H), 1,36-1,40 (м, 9H) м. д..	1,47	611
296	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,33 (т, J=15,2 Гц, 1H), 7,6 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,81 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,51-6,42 (м, 2H), 6,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,28 (с, 2H), 2,07 (с, 6H), 0,97 (с, 9H) м. д..	1,96	541
297	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,61-7,55 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 1,31 (д, J=4,0 Гц, 6H), 0,98 (с, 9H) м. д..	2,23	553

298	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,23-8,15 (м, 2H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,61 (тд, $J=7,6$ Гц & 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 3H), 6,77 (дд, $J=7,6$ Гц & 2,0 Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,55 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,70 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 0,97 (с, 9H) м. д..	2,20	583
299	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,55 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,15-7,14 (м, 2H), 7,09 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,77-6,76 (м, 1H), 6,61-6,60 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,72 (т, $J=7,2$ Гц, 4H), 3,22 (с, 2H), 2,21-2,19 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,34	563
300	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,16 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 3H), 6,79 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,25 (с, 2H), 2,15 (с, 6H), 0,98 (с, 9H) м. д..	2,30	563
301	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,38-7,34 (м, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,86-6,77 (м, 3H), 6,68-6,66 (м, 2H), 5,99 (шир., 2H), 3,38 (дд, $J=8,8$ Гц, 16.8 Гц, 2H), 0,97 (с, 9H) м. д..	1,99	543
302	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,99-7,96 (т, 3H), 7,58-7,48 (м, 3H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,14-7,12 (м, 2H), 3,63-3,60 (м, 2H), 2,78-2,75 (т, 2H), 2,60-2,51 (м, 2H), 2,21 (д, $J=2,8\text{Hz}$ , 6H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 2H), 1,16-1,06 (м, 2H), 0,99 (с, 3H), 0,75 (с, 3H) м. д..	2,30	512

303	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,81-6,73 (м, 2H), 6,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,12 (с, 2H), 3,25 (с, 2H), 2,07 (с, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,44	523
304	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,84-7,81 (м, 2 H), 7,71-7,66 (м, 2 H), 7,56-7,50 (м, 2 H), 7,43 (м, 2 H), 7,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,79-6,77 (м, 1 H), 6,61 (м, 2 H), 3,34 (дд, $J=16.4, 8,4$ Гц, 2 H), 0,97 (с, 9 H) м. д..	2,40	581
305	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,75-7,68 (м, 3 H), 7,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,51 (т, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,38 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,10 (т, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,81-6,78 (м, 1 H), 6,62-6,60 (м, 2 H), 3,36 (дд, $J=15.2, 8,4$ Гц, 2 H), 0,97 (с, 9 H) м. д..	2,43	665
306	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,97-7,89 (м, 2H), 7,65 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,58-7,44 (м, 5H), 7,07 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J=10.2, 5,0$ Гц, 2H), 3,28 (дд, $J=21.6, 8,4$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,43	561
307	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,53 (с, 1H), 7,30 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 3H), 6,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,20 (с, 2H), 2,14 (с, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,13	529
308	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00-7,98 (м, 1 H), 7,58-7,48 (м, 3 H), 7,35-7,18 (м, 1 H), 7,17 (д, $J=7,6$ Гц, 2 H) 5,79 (с, 1 H), 4,73 (к, $J=8,4$ Гц, 2 H), 2,14 (с, 6 H) м. д..	2,21	526

309	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7,68-7,66 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51-6,50 (м, 3H), 3,93 (т, $J=7,2$ Гц, 4H), 3,48 (с, 2H), 2,30 (м, 2H), 0,94 (с, 9H) м. д..	2,32	589
310	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,14 (с, 1H), 8,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,84-6,76 (м, 2H), 6,57-6,49 (м, 4H), 3,46 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	1,90	549
311	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,60-7,55 (т, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,12 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 2,93 (с, 6H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,74-1,69 (м, 1H), 1,46-1,39 (м, 1H), 1,28 (д, 2H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,97 (с, 3H), 0,72 (с, 3H) м. д..	2,28	556
312	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,70-7,57 (м, 4H), 7,42 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,48 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,32-6,28 (м, 2H), 4,61 (с, 1H), 3,73 (дт, $J=14,0$ , 7,2 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,65-1,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	НО	НО
313	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,25 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 6,78 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,50 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,07 (с, 6H), 0,93 (с, 9H) м. д..	2,04	577

314	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,56 (м, 3H), 7,43 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,55 (м, 2H), 3,32 (дд, $J_1=8,8$ Гц, $J_2=23,2$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 0,98 (с, 9H) м. д..	1,77	645
315	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,75 (м, 3H), 7,34 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8$ Гц, 1H), 6,57~6,39 (м, 4H), 3,32 (дд, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=22$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 0,90 (с, 9H) м. д..	1,72	627
316	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 7,62-7,57 (т, 3H), 7,29-7,15 (м, 4H), 6,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,85-2,83 (т, 3H), 2,62-2,52 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,74-1,66 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 3H), 1,15-1,05 (м, 2H), 0,97 (с, 3H), 0,75 (с, 3H) .	2,13	528
317	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,74-7,68 (м, 2 H), 7,59-7,54 (м, 2 H), 7,38 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H), 7,08 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1 H), 6,60 (м, 3 H), 3,35 (дд, $J=16,0, 8,0$ Гц, 2 H), 0,97 (с, 9 H) м. д..	1,53	597
318	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 7,57 (т, $J=7,2$ Гц, 1 H), 7,41-7,34 (м, 4 H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 6,80 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67-6,65 (м, 2 H), 6,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 3,38 (с, 2 H), 0,98 (с, 9 H) м. д..	2,20	563

319	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 7,60 (т, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 7,49-7,42 (м, 3 Н), 7,32-7,29 (м, 2 Н), 7,10 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,61-6,57 (м, 2 Н), 4,45 (с, 2 Н), 3,25 (с, 2 Н), 2,92 (м, 1 Н), 1,07 (с, 5Н), 0,94 (с, 9 Н) м. д..	1,59	537
320	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,56 (т, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,33 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 2 Н), 6,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 5,81 (с, 1 Н), 4,71 (к, $J=8,0$ Гц, 2 Н), 3,74 (т, $J=7,6$ Гц, 4 Н) 2,22-2,16 (м, 8 Н) м. д..	2,25	582
321	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,25-8,23 (м, 1 Н), 8,13 (дд, $J=8,0$ Гц, $J=2,0$ Гц, 2 Н), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,18 (д, $J=7,6$ Гц, 2 Н), 6,59-6,56 (м, 1Н), 5,80 (с, 1 Н), 4,71 (к, $J=8,0$ Гц, 2 Н), 4,45 (т, $J=7,6$ Гц, 4 Н), 2,31-2,24 (м, 2Н), 2,14 (с, 6 Н) м. д..	2,01	582
322		1,10	655
323		1,15	628
324		1,10	650
325		1,13	690
326	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,86 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,75-7,62 (м, 3Н), 7,54-7,50 (м, 1Н), 7,20-7,11 (м, 2Н), 6,82-6,75 (м, 3Н), 6,48 (с, 1Н), 3,70-3,67 (м, 2Н), 3,08 (с, 6Н), 1,60-1,57 (м, 2Н), 0,95 (с, 9Н) м. д..	1,74	605



327	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,51 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,37-7,28 (м, 2 Н), 7,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 6,96 (т, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 6,79-6,75 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1 Н), 6,65-6,61 (м, 2 Н), 6,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 3,35-3,28 (дд, $J=22,4, 8,4$ Гц, 2 Н), 2,06 (с, 3 Н), 0,96 (с, 9 Н) м. д..	2,25	527
328		1,10	664
329	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,56 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,28 (м, 2 Н), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 6,80-6,71 (м, 4 Н), 6,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1 Н), 6,55 (с, 1 Н), 4,56-4,47 (с, 2 Н), 3,73-3,60 (м, 2 Н), 2,93 (с, 6 Н), 2,00 (с, 3 Н), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 1,28 (д, $J=6,0$ Гц, 3 Н), 1,11 (д, $J=6,0$ Гц, 3 Н), 0,92 (с, 9 Н) м. д..	1,75	609
330	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,59-7,55 (м, 1Н), 7,48-7,41 (м, 2Н), 7,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,25-7,24 (м, 2Н), 7,14 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,75-6,69 (м, 2Н), 6,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,50-6,49 (м, 1Н), 3,63 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,94-2,92 (м, 1Н), 2,90 (с, 6Н), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,08 (с, 6Н), 0,91 (с, 9Н) м. д..	2,58	579
331	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 9,68 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 8,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,75 (т, $J=8$ Гц, 1Н), 7,69 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,56 (м, 2Н), 7,11 (т, $J=8$ Гц, 1Н), 6,76 (м, 1Н), 6,55 (м, 2Н), 3,34 (дд, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=22$ Гц, 2Н), 3,11 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н), 0,90 (с, 9Н) .	2,26	639

332	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,60-7,54 (м, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,95 (с, 6H), 1,62 (с, 2H), 0,93 (с, 9H) м. д..	1,70	621
333	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 8,36 (м. 1H), 8,23-8,23 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,02-6,98 (м, 2 H), 6,93-6,90 (м, 1 H), 6,58-6,55 (м, 2 H), 6,42-6,40 (м, 1 H), 3,45 (с, 2 h), 2,97 (с, 6 H), 1,00 (с, 9H) м. д.	2,30	НО
334	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 9,87 (шир. с, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 3H), 6,76-6,47 (м, 3H), 6,47 (с, 1H), 3,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,93 (с, 6H), 2,15 (с, 6H), 1,59 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	1,87	565
335		1,81	563
336	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,06 (с, 2H), 7,68 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=8$ Гц; 8,4 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 3H), 6,80-6,78 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,56 (с, 1 H), 4,35 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,15 (с, 6H), 0,98 (с, 9H) м. д..	1,57	599
337	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) 8,14 (с, 1H), 8,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1 H), 7,65-7,59 (м, 1 H), 7,28 (м, 1 H), 6,93 (с, 1H), 6,84-6,76 (м, 2 H), 6,57-6,49 (м, 4 H), 3,46 (с, 2 H), 0,93 (с, 9 H) м. д..	1,90	549

338	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,65-7,49 (м, 4Н), 7,20 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,61 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,83 (с, 1Н), 5,53 (к, J=8,0 Гц, 2Н), 2,98 (с, 6Н), 2,20 (с, 3Н) м. д..	1,62	624
339	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,53 (с, 1Н), 7,32 (т, J=7,2 Гц, 1Н), 7,21-7,16 (м, 3Н), 6,83 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,43 (с, 1Н), 4,30 (с, 1Н), 2,15 (с, 3Н), 2,13 (с, 3Н), 1,93-1,85 (м, 1Н), 1,64-1,52 (м, 3Н), 1,40-1,35 (м, 2Н), 1,06 (с, 3Н), 1,00 (с, 3Н) м. д..	2,19	555
340	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,57 (т, J=16,0 Гц, 1Н), 7,36 (т, J=6,8 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,17 (ддд, J=20,8, 15,0, 7,2 Гц, 3Н), 6,95 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,79-6,70 (м, 2Н), 6,66-6,53 (м, 2Н), 3,68 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 2,89 (с, 6Н), 1,77 (дд, J=12,0, 6,8 Гц, 1Н), 1,59 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 0,97-0,85 (м, 11Н), 0,67-0,58 (м, 2Н) м. д..	2,50	577
341		1,13	626
342	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,32-7,29 (м, 2Н), 7,14-7,05 (м, 4Н), 6,90-6,87 (м, 2Н), 6,35 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 3,04-2,99 (м, 1Н), 2,93 (с, 6Н), 2,13 (с, 6Н), 1,96-1,93 (м, 1Н), 1,69-1,63 (м, 1Н), 1,47-1,36 (м, 3Н), 1,12-1,01 (м, 1Н), 1,00 (с, 6Н) м. д..	2,60	561

343	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,12~8,02 (д, 2H), 7,64~7,57 (д, 1H), 7,57~7,55 (т, 1H), 7,28~7,24 (с, 1H), 7,14~7,01 (м, 3H), 6,77~6,69 (м, 2 H), 6,48~6,47 (д, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,64~3,61 (м, 2H), 2,81 (с,3H), 2,14~2,02 (д, 6H), 1,62~1,59 (м, 2H), 1,36-1,48 (м, 1 H), 0,94~0,92 (д, 9 H) м. д..	1,93	613
344	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,33-7,26 (м, 1H), 7,23-7,21 (дд, J=5,6 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,17- 7,13 (м, 3H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,78-6,51 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 3,64 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,19 (с, 6H), 1,62 (т, J=7,6 Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	1,67	568
345	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,44-7,46 (м, 2H), 7,28-7,30 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 6,74-6,78 (м, 1H), 6,68-6,70 (м, 1H), 6,47-6,48 (м, 1H), 3,62 (т, J =8,0 Гц, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,59-1,61 (м, 2H), 0,923 (с, 9H) м. д..	2,41	557
346	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,44-7,46 (м, 2H), 7,28-7,30 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 6,74-6,78 (м, 1H), 6,68-6,70 (м, 1H), 6,47-6,48 (м, 1H), 3,62 (т, J =8,0 Гц, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,59-1,61 (м, 2H), 0,923 (с, 9H) м. д..	2,45	590
347	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,10 (с, 1H), 7,91 (д, J=8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,14 (м, 3H), 6,75-6,70 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,32 (м, 1H), 2,15 (д, J=5,6 Гц, 6H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,74-1,54 (м, 3H), 1,48-1,35 (м, 2H), 1,09 (с, 3H), 0,98 (с, 3H) м. д..	1,82	611

348	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,39-7,34 (м, 1H), 7,26-7,17 (м, 3H), 7,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 2H), 6,78-6,72 (м, 2H), 6,69-6,64 (м, 1H), 6,59-6,56 (м, 1H), 3,67 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,76-1,71 (м, 1H), 1,59 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,89-0,84 (м, 2H), 0,65-0,60 (м, 2H) м. д..	2,37	580
349	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): 7,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 3H), 6,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,61-3,60 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,83-2,81 (м, 2H), 2,65-2,57 (м, 2H), 1,73-1,66 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 3H), 1,25-1,11 (м, 8H), 0,97 (с, 3H), 0,79 (с, 3H) м. д..	2,19	542
350	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 9,507 (с, 1H), 7,31~7,29 (д, 2H), 7,16~7,13 (м, 4H), 6,87~6,50 (м, 4H), 4,11 (с, 1H), 3,67~3,63 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,18 (с, 6H), 1,63~1,60 (м, 2H), 0,95 (с, 9H)	2,45	568
351	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,60-7,49 (м, 3H), 7,45 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,77 (м, 1H), 6,63-6,62 (м, 1H), 6,59-6,26 (м, 3H), 3,25 (к, J=8,5 Гц, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,20 (с, 3H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,26	587

352	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,71-7,55 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 6,52 (д, $J=8,4\text{Hz}$ , 1H), 4,03 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 3,65-3,62 (м, 2H), 2,84 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,62-2,52 (м, 2H), 2,47-2,31 (м, 2H), 2,25 (д, $J=2,3$ Гц, 6H), 1,77-1,63 (м, 1H), 1,54-1,36 (м, 3H), 1,18-1,03 (м, 2H), 0,98 (с, 3H), 0,76 (с, 3H) м. д..	2,33	568
353	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,51~7,46 (м, 1H), 7,44~7,42 (д, 1H), 7,30~7,28 (д, 2H), 7,23~7,21 (м, 4H), 7,16~7,12 (т, 1H), 7,04~6,99 (т, 1H), 6,77~6,75 (м, 2H), 6,71~6,67 (м, 1H), 6,53~6,52 (т, 1H), 3,65~3,62 (м, 2H), 2,93~2,91 (м, 1H), (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,62~1,58 (т, 2H), 1,27~1,08 (д, 6H), 0,93 (с, 9H)	2,40	582
354	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,63-7,51 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81-6,75 (м, 1H), 6,57 (дд, $J=56,0$ 8,0 Гц, 4H), 3,29 (с, 2H), 2,93 (с, 6H), 2,19 (с, 3H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,36	587
355	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,44-7,54 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,37-7,36 м, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,78-6,77 (м, 1H), 6,60-6,28 (м, 3H), 4,62-4,61 (м, 1H), 3,27-3,26 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,34	601

356	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,56-7,55 (м, 3H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,10-7,09 (м, 1H), 6,80-6,73 (м, 1H), 6,65-6,31 (м, 4H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,13	559
357	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,00-7,94 (м, 2H), 7,59-7,45 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 3H), 6,76-6,66 (м, 2H), 6,47 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,59 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,60	535
358	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,65-7,49 (м, 4H), 7,20 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,53 (к, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,20 (с, 3H) м. д..	2,43	577
359	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,99 (д, $J=7,2$ Гц, 2 H), 7,55-7,46 (м, 3 H), 7,19 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,95 (с, 1 H), 6,83-6,76 (м, 3 H), 6,70 (с, 1 H), 4,59 (м, 1 H), 3,87 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,65 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,33 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H), 0,95 (с, 9 H) м. д..	1,82	585
360	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,58 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,21 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,62-4,58 (м, 1H), 3,66-3,65 (м, 2H), 2,83-2,81 (м, 2H), 2,66-2,58 (м, 2H), 1,78-1,44 (м, 4H), 1,31-1,16 (м, 8H), 1,00 (с, 3H), 0,82 (с, 3H) м. д..	2,17	558

361	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,60 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 3H), 6,78-6,58 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 3,63 (т, $J=8$ Гц, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,59 (т, $J=8$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	1,70	537
362	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,55-7,52 (м, 1H), 7,47 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,79-6,74 (м, 3H), 6,57-6,56 (м, 1H), 6,45 (шир., 1H), 6,12 (шир., 2H), 3,64 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,86-2,82 (м, 1H), 1,62 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,08 (с, 6H), 0,96 (с, 9H) м. д..	2,12	551
363	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,17-7,11 (м, 2 H), 7,06 (с, 1 H), 6,90 (м, 1 H), 6,81-6,73 (м, 4 H), 6,58 (м, 1 H), 5,65 (с, 2 H), 4,46-4,37 (м, 1 H), 3,72-3,60 (м, 2 H), 1,96 (с, 3 H), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 3 H), 1,05 (д, $J=6,0$ Гц, 3 H), 0,92 (с, 9 H) м. д..	2,09	581
364	$^1\text{H}$ НЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,33-7,18 (м, 7H), 6,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,61 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,57 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	2,27	536



365	ЖХМС (кислота): Время удержания РХ 2,28 мин. MS (ESI) m/z 600,7 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,62-7,40 (м, 4H), 7,137,11 (м, 2H), 6,76-6,75 (м, 1H), 6,69-6,25 (м, 4H), 3,72-3,54 (м, 2H), 2,95 (с, 6H), 2,18 (с, 3H), 1,59 (т, J=7,3 Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,28	601
366	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,81-6,72 (м, 3H), 6,51 (с, 2H), 6,15 (с, 2H), 4,34-4,30 (м, 1H), 2,09 (д, J=5,6 Гц, 6H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,74-1,58 (м, 3H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,08 (с, 3 H), 0,99 (с, 3 H) м. д..	1,36	549
367	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD):7,43-7,40 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 3H), 4,61-4,58 (м, 1H), 3,65-3,64 (м, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,65-2,56 (м, 2H), 1,77-1,72 (м, 1H), 1,65-1,43 (м, 3H), 1,30-1,18 (м, 8H), 1,00 (с, 3H), 0,81 (с, 3H) м. д..	2,25	575
368		0,90	634
369	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (м, 4H), 7,44 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,96 (т, J =8,4 Гц, 1H), 6,65 (м, 2H), 6,52 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,64 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 0,95 (с, 9H) м. д..	1,64	609

370	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,94 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,69-7,47 (м, 3H), 7,28 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 5,63 (с, 1H), 4,22-4,20 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,57-3,40 (м, 1H), 2,15 (д, J=5,2 Гц, 6H), 2,00-1,93 (м, 1H), 1,74 (д, J=17.6 Гц, 1H), 1,44-1,38 (м, 1H), 1,23-1,18 (м, 1H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,51	497
371	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (д, J=6,4 Гц, 1 H), 7,43 (с, 1 H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 7,10 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=5,2 Гц, 1 H), 6,78-6,71 (м, 4 H), 6,52 (с, 1 H), 6,34 (с, 2 H), 4,38-4,31 (м, 1 H), 3,69-3,57 (м, 2 H), 1,97 (с, 3 H), 1,58 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 1,10 (д, J=5,6 Гц, 3 H), 0,94-0,91 (м, 12 H) м. д..	2,24	597
372	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d)δ 8,03~8,01 (д, 2H), 7,59~7,46 (м, 5H), 7,43~7,41 (м, 3H), 7,29~7,18 (м, 1H), 6,92~6,84 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 5,70~5,65 (д, 1H), 2,87~2,84 (м, 1H), 1,14 (с, 9H), 1,06~0,99 (д, 4H) м. д..	2,36	551
373	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) 7,99-7,94 (м, 4H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,59-7,52 (м, 3H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 1H), 2,97-2,80 (м, 3H), 2,52-2,47 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 3H), 1,16-1,11 (м, 1H), 0,88 (с, 9H) м. д..	1,71	554

374	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) 7,99-7,94 (м, 4H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,62-7,52 (м, 3H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,62-3,59 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,91-2,79 (м, 2H), 2,64-2,59 (м, 1H), 1,60-1,57 (м, 1H), 1,31-1,18 (м, 2H), 0,89 (с, 9H) м. д..	2,23	670
375		0,96	560
376	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 7,48-7,43 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,24 (дт, J=7,0, 3,4 Гц, 2H), 7,08 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (ддд, J=25.2, 8,2, 2,0 Гц, 2H), 6,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,58-6,53 (м, 1H), 4,09 (тт, J=13.2, 6,4 Гц, 1H), 3,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,24 (с, 2H), 2,84 (дт, J=13.6, 6,8 Гц, 1H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (м, 15H) м. д..	2,54	632
377	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,95 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,76 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,26 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,21-7,02 (м, 2H), 6,79 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,85-2,78 (м, 3H), 2,68 (к, 2H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,43 (д, J=14.0 Гц, 1H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,86 (с, 3H) м. д..	2,30	581
378		1,61	593
379	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,73 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,85-6,77 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,56-4,50 (м, 1H), 3,71 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,59 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,11 (д, J=6,4 Гц, 6H), 0,92 (с, 9H)	2,24	643

380	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,00-7,98 (м, 2Н), 7,58-7,48 (м, 3Н), 7,10-7,05 (м, 2Н), 6,97 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 6,86-6,84 (м, 1Н), 6,80-6,77 (м, 1Н), 6,74 (д, J=2 Гц, 1Н), 6,74-6,37 (т, 1Н), 4,61-4,58 (м, 1Н), 3,85-3,81 (м, 2Н), 1,69-1,65 (м, 2Н), 1,32 (д, J=6 Гц, 6Н), 0,92 (с, 9Н) м. д..	2,45	651
381	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,67-7,60 (м, 1Н), 7,56-7,49 (м, 3Н), 7,15-7,05 (м, 2Н), 6,74 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 6,62 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 3,74-3,56 (м, 2Н), 2,98 (с, 6Н), 2,17 (с, 3Н), 1,60 (т, J=7,4 Гц, 2Н), 0,92 (с, 9Н) м. д..	2,36	619
382	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,36 (т, J=6,4 Гц, 1 Н), 7,23 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,04-6,77 (м, 8 Н), 4,64-4,57 (м, 1 Н), 4,12 (т, J=13.2 Гц, 2 Н), 3,86 (с, 2 Н), 1,34 (д, J=6,0 Гц, 6 Н), 1,10 (с, 9 Н) м. д..	1,61	654
383	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,01-7,85 (м, 2Н), 7,65-7,42 (м, 3Н), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 3,95-3,92 (м, 1Н), 3,71 (т, 2Н), 2,91-2,87 (м, 1Н), 2,10 (д, J=8,6 Гц, 6Н), 1,77-1,73 (м, 1Н), 1,69-1,60 (м, 1Н), 1,61-1,42 (м, 3Н), 0,91 (с, 9Н) м. д..	1,76	499
384	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,94 (д, J=7,1 Гц, 2Н), 7,66-7,48 (м, 3Н), 7,29 (т, 1Н), 7,17 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 3,98-3,82 (м, 1Н), 3,36-3,30 (м, 2Н), 2,66-2,60 (м, 1Н), 2,14 (с, 6Н), 1,69-1,50 (м, 3Н), 1,46-1,31 (м, 2Н), 1,24-1,19 (м, 1Н), 0,90 (с, 9Н) м. д..	1,82	499

385	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,96 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,43 (т, 1H), 6,81-6,69 (м, 1H), 3,79 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 2,86-2,84 (м, 2H), 2,69 (к, 2H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,84-1,65 (м, 2H), 1,60-1,53 (м, 1H), 1,44 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,34-1,28 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 0,87 (с, 3H) м. д..	2,20	586
386	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,98 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,64-7,55 (м, 3H), 7,42-7,30 (м, 4H), 7,18 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,04 (с, 1H), 2,10 (с, 6H), 1,92-1,80 (м, 2H), 1,09-1,05 (м, 2H), 0,84 (с, 9H) м. д..	2,47	555
387	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,36 (т, $J=6,4$ Гц, 1 H), 7,23 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,04-6,77 (м, 8 H), 4,64-4,57 (м, 1 H), 4,12 (т, $J=13,2$ Гц, 2 H), 3,86 (с, 2 H), 1,34 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H), 1,10 (с, 9 H) м. д..	2,38	575
388	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,97-7,99 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 3H), 6,18-7,22 (м, 1 H), 6,95-7,01 (м, 2H), 6,77-6,84 (м, 3H), 6,71-6,62 (м, 1H), 4,56-4,62 (м, 1 H), 4,03-4,06 (м, 1H), 3,76-3,80 (м, 1H), 2,60-2,67 (м, 1 H), 1,32- 1,33 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,24-1,26 (д, $J=8,0$ Гц, 3H) м. д..	2,31	611
389	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,70-7,61 (м, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=5,6, 3,0$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,97 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,66 (тд, $J=7,0, 3,6$ Гц, 2H), 6,46 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,74-3,59 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,60 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,36	622

390	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 7,69-7,62 (м, 1Н), 7,61-7,51 (м, 3Н), 7,41 (д, <i>J</i> =7,4 Гц, 1Н), 7,11 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1Н), 6,75 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 1Н), 6,67-6,57 (м, 2Н), 6,45 (с, 1Н), 4,59 (с, 2Н), 3,66 (дт, <i>J</i> =16.6, 8,4 Гц, 2Н), 2,22 (с, 3Н), 1,60 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 2Н), 0,92 (с, 9Н) м. д..	2,27	591
391	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,37-7,29 (м, 2 Н), 7,17 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1 Н), 7,01 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1 Н), 6,94 (т, <i>J</i> =7,2 Гц, 1 Н), 6,82-6,78 (м, 4 Н), 6,58 (с, 1 Н), 4,56-4,50 (м, 1 Н), 3,99-3,83 (м, 4 Н), 2,00 (с, 3 Н), 1,29 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3 Н), 1,14 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3 Н), 1,07 (с, 9 Н) м. д..	2,25	634
392	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,58 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1Н), 7,43-7,45 (м, 1Н), 7,06-7,08 (м, 1Н), 6,96-6,97 (м, 1Н), 6,79-6,83 (м, 3Н), 6,72-6,73 (м, 1Н), 6,59-6,61 (м, 1Н), 4,53-4,56(м, 1Н), 4,02-4,06 (м, 1Н), 3,75-3,79 (м, 3Н), 2,60-2,65 (м, 2Н), 1,30-1,31 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 6Н), 1,24-1,25 (д, <i>J</i> =4,0 Гц, 3Н) м. д..	2,19	627
393	<sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11.38 (с, 1Н), 8,13 (с, 2Н), 7,70 (м, 3Н), 6,78 (с, 1Н), 3,72-3,69 (м, 2Н), 2,68 (с, 2Н), 2,64-2,55 (м, 2Н), 1,91-1,86 (м, 1Н), 1,77-1,61 (м, 2Н), 1,52-1,31 (м, 2Н), 1,30-1,24 (м, 1Н), 1,03 (с, 3Н), 0,84 (с, 3Н) м. д..	2,21	587
394		1,14	574

395	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 10.01 (с, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,31~7,23 (м, 4H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,65 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,33 (м, 1H), 2,95 (с, 6H), 2,14~1,57 (м, 12H), 1,29 (м, 1H) м. д..	2,07	599
396	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,64-7,51 (м, 3H), 7,26 (м, 1H), 7,14 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 1,07 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,07 (с, 9H) м. д..	2,19	644
397	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.93-7,91 (м, 2H), 7,62-7,48 (м, 5H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 3,59-3,58 (м, 2H), 2,81-2,79 (м, 2H), 2,67-2,60 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 7H), 1,47-1,38 (м, 3H), 1,17-1,11 (м, 2H), 0,96 (с, 3H), 0,83 (с, 3H) м. д.. $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ - 135.106.	2,27	544
398	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,34-7,11 (м, 5H), 6,88-6,73 (м, 2H), 6,63-6,34 (м, 2H), 4,33-4,29 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 6H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,68-1,50 (м, 3H), 1,41-1,32 (м, 2H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (с, 3H) м. д..	2,33	554
399	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,94 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,65-7,48 (м, 5H), 7,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79-6,76 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,60 (м, 2H), 3,72 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,70-1,64 (м, 2H), 1,29-1,24 (м, 2H), 0,92 (с, 9H) м. д..	2,48	575
400		1,10	689

401		1,11	621
402	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) 8,00-7,95 (м, 2H), 7,51 (дк, $J=14.4$ , 7,2 Гц, 3H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,05-4,01(м, 1H), 3,35 (дд, $J=13.8$ , 6,6 Гц, 1H), 3,20 (дд, $J=10.2$ , 5,8 Гц, 1H), 2,70 (дд, $J=10.2$ , 3,6 Гц, 1H), 2,20 (д, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,89 (дд, $J=9,8$ , 6,6 Гц, 1H), 1,27 (с, 1H), 1,11 (с, 9H), 0,99 (д, $J=6,2$ Гц, 3H) м. д..	2,27	500
403	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,94 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,32 (т, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,69-2,58 (м, 2H), 2,25 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,15 (д, $J=2,8$ Гц, 3H), 1,75-1,19 (м, 5H), 1,05-0,68 (м, 10H) м. д..	2,32	526
404	$^1\text{H}$ NMR(400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,95 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 3H), 7,49 (т, 2H), 7,38 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,63 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 1,09 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 0,85 (т, 2H) м. д..	НО	НО
405	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,95 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,64-7,47 (м, 5H), 7,38 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8,0$ , 2,4 Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,83-3,74 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H), 1,12 (д, $J=7,2$ Гц, 3H) м. д..	2,58	601
406		1,10	576



407		1,04	620
408		1,88	677
409		1,67	649
410		0,93	668
411	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,81 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,06 (с, 2H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 2,29~1,84 (м, 7H), 1,37 (м, 3H), 1,02 (м, 3H) м. д..	2,10	671
412	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,95-7,97 (м, 2H), 7,80-7,82 (м, 1H), 7,47-7,63 (м, 5H), 7,36-7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H), 6,75-6,77 (м, 1H), 6,67-6,75 (м, 1H), 6,51-6,52 (м, 1H), 3,87-3,90 (м, 1H), 3,60-3,64 (м, 1H), 2,54-2,61 (м, 1H), 1,20-1,22 (д, $J=8,0$ Гц, 3H) м. д..	2,28	587
413		1,54	539
414		1,12	683
415		1,14	656
416	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,93-7,91 (м, 2H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,39 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75-6,73 (дд, $J=8,4$ , 2,0 Гц, 1H), 6,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,49 (м, 1H), 3,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,95 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,01-0,98 (м, 2H), 0,66 (м, 2H) м. д..	2,27	613
417		1,08	682
418		1,15	634

419	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,96 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,63 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,23 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,07-4,01 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 1H), 1,56-1,53 (м, 1H), 1,49-1,42 (м, 1H), 1,10 (с, 3H), 0,99 (с, 3H) м. д..	1,57	496
420		1,07	662
421	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,97 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70-7,61 (м, 3H), 7,57 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,0$ , 4,0 Гц, 3H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H) м. д..	1,60	596
422	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,01-7,98 (д, 1H), 7,57-7,49 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 3H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,07-6,89 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,14 (с, 6H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,70-1,67 (м, 1H), 1,68-1,14 (м, 4H), 1,03 (с, 6H) м. д..	2,50	517
423		1,70	690
424		1,57	662
425	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,91-7,88 (м, 3H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 2,93-2,89 (м, 2H), 1,55-1,51 (м, 2H), 0,90 (с, 9H) м. д..		
426	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,83-7,80 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64-7,64 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 1H), 6,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,22 (с, 6H) м. д..	1,96	609

427		1,08	682
428		1,04	656
429		НО	НО
430		НО	НО
431	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,36 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,03 (т, $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 6,95 (т, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,47 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,21 (с, 6H) м. д..	2,25	612
432	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,81 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 6,57 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,89-3,83 (м, 5H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,06 (с, 15H) м. д..	2,27	607
433	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,92 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,50-7,44 (м, 3H), 6,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,15-3,08 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,68-1,65 (м, 2H), 1,60 (т, $J=18,4$ Гц, 3H) м. д..	НО	583
434	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,90 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 6,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 3,53 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,14 (с, 1H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,94 (с, 6H), 1,67 (с, 1H), 1,57-1,48 (м, 5H), 1,33-1,21 (м, 2H), 0,89 (с, 9H) м. д..	1,78	645

435	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,54-6,46 (м, 10H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,67-3,58 (м, 4H), 2,19-2,14 (м, 6H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,70-1,43 (м, 5H), 1,23-1,00 (м, 3H), 0,96 (с, 9H) м. д..	1,83	677
436	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,49 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 7,08 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 2H), 2,18-2,02 (м, 9H), 1,59-1,56 (м, 4H), 1,30-1,00 (м, 4H), 0,95(с, 9H) м. д..	1,52	663
437		1,10	701
438	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,85-7,83 (м, 2H), 7,64-7,62 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 3H), 7,57-7,36(м, 2H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 6,81-6,80(м, 1H), 6,57-6,56(с, 1H), 3,62(с, 2H), 1,22 (с, 6H) м. д..	2,23	601
439		1,14	717
440		1,16	725
441		1,13	647
442	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 7,97 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,58-7,46 (м, 4H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 6,73 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,87-2,83 (м, 1H), 1,23 (с, 6H), 1,07 (д, $J=6,8$ Гц, 6H) м. д..	2,31	565
443		1,07	621
444		0,95	605

445		0,88	535
446		1,07	625
447		1,13	661
448		1,14	656
449		1,15	678
450		0,91	619
451		1,11	627
452	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,99 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,59-7,50 (м, 3H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 2,54-2,31 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 8H), 1,98-1,90 (м, 2H) м. д..	НО	543
453	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,94 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,10 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,52-2,45 (м, 1H), 2,12 (с, 6H), 2,11-1,90 (м, 3H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,75-1,68 (м, 1H) м. д..	НО	545
454	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,39-7,29 (м, 2H), 7,16 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,99-6,88 (м, 2H), 6,74 (дд, $J=8,6, 4,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,47 (дд, $J=8,0, 2,2$ Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,16 (с, 6H), 1,19 (с, 6H) м. д..	2,27	630

455	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,87 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,61-7,50 (м, 4H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,52-2,37 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,56 (т, $J=18,4$ Гц, 3H), 1,34-1,20 (м, 2H) м. д..	2,23	593
456		1,09	621
457		1,10	631
458		1,13	680
459		0,97	647
460	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,62 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 3H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,10-7,08 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 3,37-3,24 (м, 4H), 3,10-2,96 (м, 4H), 2,22 (с, 6H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 1H), 1,45 (с, 9H) м. д..	2,13	585
461	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 9,66 (с, 1H), 8,03-7,80 (м, 3H), 7,70-7,33 (м, 6H), 7,21-7,06 (м, 2H), 6,94-6,71 (м, 2H), 3,03-2,81 (м, 1H), 2,25-2,05 (м, 2H), 2,05-1,79 (м, 4H), 1,65-1,56 (м, 3H), 1,46-1,19 (м, 2H), 1,05-0,95 (м, 1H) м. д..	2,63	607
462		1,11	690
463		1,11	641
464		0,84	613
465		0,88	661
466		1,13	649
467		НО	НО

468		1,06	607
469		0,92	620
470	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,96 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 7,54 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 2H), 7,49 (т, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 7,41 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,00 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 5,67 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 4,41 (т, <i>J</i> =14,4 Гц, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,10 (с, 9H) м. д..	1,68	579
471	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,50-7,26 (м, 7H), 6,82 (дд, <i>J</i> =8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 5,65 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,90-3,87 (м, 1H), 2,87-2,83 (м, 1H), 1,42 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H), 1,28 (с, 6H), 1,07 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H) м. д..	НО	676
472		0,71	584
473		0,75	631
474	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ: 7,80 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,26-7,25 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,16-3,12 (м, 2H), 2,92-2,89 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,33 -1,24 (м, 2H), 1,22-1,20 (м, 6H), 1,16-1,10 (м, 1H), 0,87 (с, 9H) м. д..	2,17	544
475		0,69	584
476	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,02-8,00 (м, 2H), 7,63-7,51 (м, 4H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,03 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,86-2,82 (м, 1H), 1,28 (с, 6H), 1,09-1,07 (м, 6H) м. д..	2,25	577

477	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97-7,95 (м, 2H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,87 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,91-2,88 (м, 1H), 1,93-1,92 (м, 2H), 1,22 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 1,04 (т, $J=7,2$ Гц, 6H) м. д..	2,14	579
478		0,78	654
479		0,82	702
480		0,89	760
481		0,81	612
482		0,83	679
483		0,86	727
484	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ м. д. 12.83-13.12 (м, 1 H) 12.30-12.71 (м, 1 H) 7,52-7,58 (м, 1 H) 7,24-7,51 (м, 7 H) 7,06-7,24 (м, 2 H) 7,00 (шир. d, $J=7,14$ Гц, 1 H) 6,94 (д, $J=8,34$ Гц, 1 H) 4,87-5,17 (м, 1 H) 4,52-4,72 (м, 1 H) 3,47-3,76 (м, 2 H) 2,63-3,11 (м, 3 H) 1,76-2,26 (м, 2 H) 1,02-1,24 (м, 3 H) 0,63-0,94 (м, 12 H)	0,82	746
485		0,92	610
486		1,09	627
487		1,09	613
488		0,76	632
489	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97-7,95 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,37-7,35 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,32-6,31 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,23 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 2,00 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,11-1,06(м, 6H), 0,68 (с, 3H) м. д..	2,18	593



490	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,48-7,44 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 3H), 7,26-7,23 (м, 3H), 7,15 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81-6,76 (м, 3H), 6,51 (с, 1H), 3,87 (т, $J=13.2$ Гц, 2H), 2,86-2,79 (м, 1H), 1,06 (м, 15H) м. д..	2,21	586
491	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,804 (с, 1H), 7,284 (с, 1H), 7,144-7,125 (м, 2H), 4,657 (с, 1H), 3,858 (с, 3H), 3,608-3,596 (м, 2H), 2,666 (с, 1H), 2,649-2,530 (м, 3H), 2,492 (с, 2H), 2,214 (с, 6H), 1,980-1,827 (м, 3H), 1,530-1,506 (м, 2H), 1,381-1,349 (м, 1H) м. д..	2,07	586
492	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,49 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,06 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,85-6,81 (м, 2H), 2,85-2,72 (м, 1H), 1,01 (с, 6H)	2,20	534
493	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,93 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 4,72-4,48 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,57-2,93 (м, 1H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,88-2,61 (м, 2H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,84-1,41 (м, 5H), 1,22 (д, $J=6,8\text{Hz}$ , 6H) м. д..	2,21	582
494	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,49 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,06 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,83 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 2H), 1,01 (с, 6H) м. д..	2,26	604

495	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,78 (с, 1H), 7,23 (т, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,40-3,29 (м, 1H), 3,21 (дд, <i>J</i> =10.0, 5,8 Гц, 1H), 2,70 (дд, <i>J</i> =10.0, 4,0 Гц, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,21 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 6H), 1,89 (ддд, <i>J</i> =12.8, 6,6, 3,2 Гц, 1H), 1,58 (ддд, <i>J</i> =13.0, 8,2, 6,6 Гц, 1H), 1,11 (с, 9H), 0,99 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 3H) м. д..	2,15	518
496	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,48-7,38 (м, 2 H), 7,33-7,21 (м, 5 H), 7,15 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1 H), 6,81-6,71 (м, 3 H), 6,51 (м, 1 H), 4,13-4,09 (м, 1 H), 3,95-3,69 (м, 6 H), 2,86-2,79 (м, 1 H), 2,30-2,21 (м, 1 H), 1,91-1,84 (м, 1 H), 1,06-1,03 (м, 15 H) м. д..	2,30	656
497	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,96 (т, <i>J</i> =3,2, 1,6 Гц, 1 H), 7,89 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 1 H), 7,54 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1 H), 7,50 (т, <i>J</i> =15.6, 7,6 Гц, 1 H), 7,31 (м, 1 H), 7,19-7,13 (м, 3 H), 6,84-6,81 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,0 Гц, 1 H), 6,75 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1 H), 6,50 (т, <i>J</i> =4,4, 2,0 Гц, 1 H), 3,88 (т, <i>J</i> =26, 12.8 Гц, 2 H), 2,13 (с, 6 H), 1,08 (с, 9 H) м. д..	2,37	592
498	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 7,99 (д, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 7,59-7,47 (м, 5H), 7,31-7,26 (м, 2H), 6,83 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 6,03 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,60 (т, <i>J</i> =18.4 Гц, 3H), 1,04 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H) м. д..	НО	557

499	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,01-8,00 (м, 2H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 6,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,54-2,41 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 8H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,73-1,65 (м, 2H), 1,60 (т, $J=18.4$ Гц, 3H) м. д..	НО	543
500	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,97 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,98 (д, $J=12.0$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=8,0, 4,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J=8,0, 2,2$ Гц, 1H), 3,86 (т, $J=12.0$ Гц, 2H), 2,81 (с, 1H), 1,06 (с, 15H) м. д..	2,36	623
501	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,00-7,95 (м, 2H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,33-3,20 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,72 (дд, $J=10.0, 4,2$ Гц, 1H), 1,87 (ддд, $J=12.8, 6,6, 3,2$ Гц, 1H), 1,57 (ддд, $J=13.0, 8,6, 6,8$ Гц, 1H), 1,20 (дд, $J=6,8, 5,6$ Гц, 6H), 1,12 (с, 9H), 0,94 (д, $J=6,2$ Гц, 3H) м. д..	2,29	514
502	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,97-7,95 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,37-7,35 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,32-6,31 (м, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,23 (д, $J=14.4$ Гц, 1H), 2,00 (д, $J=14.8$ Гц, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,11-1,06(м, 6H), 0,68 (с, 3H) м. д..	2,18	НО

503	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,93 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,77 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,64-7,51 (м, 3H), 7,50-7,41 (м, 3H), 4,03 (с, 1H), 3,33-3,22 (м, 2H), 2,73 (дд, $J=10.2$ , 3,8 Гц, 1H), 1,87 (ддд, $J=9,6$ , 6,4, 2,6 Гц, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,12 (с, 9H), 0,95 (д, $J=6,2$ Гц, 3H) м. д..	2,31	540
504	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,48 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,23 (дд, $J=11.0$ , 7,8 Гц, 2H), 7,16 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,04 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,74 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,50-4,11 (м, 2H), 2,73 (м, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 1,13 (м, 3H), 0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 6H) м. д..	2,23	661
505	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,92 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,65-7,43 (м, 6H), 6,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 3H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,75 (д, $J=12.4$ Гц, 3H), 1,69-1,65 (м, 2H) м. д..	НО	563
506	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,99 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,59-7,40 (м, 5H), 7,31-7,26 (м, 2H), 6,84-6,82 (м, 1H), 6,02-6,01 (м, 1H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,88 (д, $J=17.2$ Гц, 3H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,04 (д, $J=7,2$ Гц, 6H) м. д..	НО	537

507	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 8,04-8,01 (м, 2H), 7,57-7,50 (м, 3H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,61-2,50 (м, 2H), 2,37-2,19 (м, 8H), 1,88 (д, $J=18.0$ Гц, 3H), 1,81-1,73 (м, 2H) м. д..	НО	523
508	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7,92-7,87 (м, 2H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 3H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,22 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89-6,83 (м, 2H), 6,55-6,54 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 2H), 1,59 (д, $J=22.8$ Гц, 3H), 1,44 (д, $J=22.4$ Гц, 3H), 1,07 (с, 9H) м. д..	2,29	623
509	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,48 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,23 (дд, $J=11.0$ , 7,8 Гц, 2H), 7,16 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,04 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,74 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,50-4,11 (м, 2H), 2,73 (м, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,45 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 1,13 (м, 3H), 0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 6H) м. д..	2,23	661 (M-Me) <sup>+</sup>

### Биологические исследования

#### Пример 510: ТЕСС24 АУС кратно DMSO @ 3 мкМ

Эффекты тестируемого агента на CFTR-опосредованном трансэпителиальном транспорте хлоридов измеряли с помощью анализа записи ТЕСС24. Тест-агенты солюбилизовали в DMSO. Солюбилизованные тест-агенты смешивали с инкубационной средой, содержащей DMEM/F12, Ultrosor G (2%; Crescent Chemical, № по каталогу 67042), Nyclone Fetal Clone II (2%; GE Healthcare, № по каталогу SH30066.02), экстракт бычьего мозга (0,25%; Lonza, № по каталогу CC-4098), инсулин (2,5 мкг/мл), IL-13 (10 нг/мл), гидрокортизон (20 нМ), трансферрин (2,5 мкг/мл), трийодтиронин (500 нМ), этаноламин (250 нМ), эпинефрин (1,5 мкМ), фосфозаноламин (250 нМ) и ретиноевую кислоту (10 нМ). Первичные клетки бронхиального эпителия человека от гомозиготного донора CF ΔF508 (клетки CF-HBE; из Центра закупок тканей кистозного фиброза Университета Северной Каролины), выращенные на 24-луночных планшетах для клеточных культур Transwell HTS (Costar, № по каталогу 3378), подвергали воздействию тест-агентов или контрольных соединений, растворенных в инкубационной среде. Клетки CF-HBE культивировали при 36,5 ° С в течение 48 часов, прежде чем регистрировать

ТЕСС24 в присутствии или в отсутствие тестируемого агента, положительного контрольного соединения или носителя (DMSO).

После инкубации вставки трансвелловых культур клеток, содержащие тестируемый агент или клетки CF-HBE, обработанные контрольным образцом, загружали в аппарат ТЕСС24 (ТЕСС v7 или МТЕСС v2; EP Design) для регистрации трансэпителиального напряжения (VT) и сопротивления (TEER) с использованием 4 электрода AgCl на лунку, настроенную в режиме фиксации тока. Апикальный и базолатеральный растворы ванн содержали (в mM) 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 Hepes и 10 глюкозу (доведенную до pH 7,4 с помощью NaOH) ppm. Для ингибирования базального поглощения Na<sup>+</sup> в ванну добавляли ингибитор ENaC бензамил (10 мкМ). Затем в ванну добавляли активатор аденилатциклазы, форсколин (10 мкМ) для активации CFTR. Стимулированный форсколином транспорт Cl останавливали добавлением в ванну буметанида (20 мкМ), ингибитора базолатерального котранспортера хлоридов NKCC1, для подтверждения того, что обнаруженный сигнал зависит от хлорида. Записи VT и TEER были получены в цифровом виде с обычными интервалами с использованием программного обеспечения ТЕСС или МТЕСС (EP Design). VT и TEER были преобразованы в эквивалентный трансэпителиальный Cl-поток (IEQ), а площадь под кривой (AUC) временной динамики IEQ между добавлением форсколина и буметанида была создана с использованием Excel (Microsoft). Эффективность выражается как отношение AUC тестируемого агента к AUC носителя. EC50 на основе AUC генерируются с использованием диаграммы нелинейной регрессии (агонист) и функции отклика в программном обеспечении Prism (GraphPad) с фиксированным наклоном углового коэффициента Хилла=1.

Если тестируемый агент увеличивал AUC стимулированного форсколином IEQ по сравнению с носителем в клетках CF-HBE, и это увеличение ингибировалось буметанидом, тогда тестируемый агент считался корректором CFTR.

Биологические данные для Соединений 1-509 представлены в Таблице 4 ниже.

**Таблица 4. Биологические данные для Соединений 1-509**

ПР. No.	ТЕСС AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	ТЕСС AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
1	A	248	B
2	A	249	B
3	A	250	B
4	B	251	B
5	B	252	C
6	B	253	A
7	A	254	B
8	A	255	B
9	B	256	B

ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
10	A	257	B
11	A	258	C
12	A	259	B
13	A	260	B
14	A	261	A
15	A	262	A
16	A	263	B
17	B	264	C
18	A	265	B
19	A	266	B
20	A	267	B
21	A	268	C
22	A	269	B
23	A	270	A
24	A	271	A
25	A	272	B
26	A	273	B
27	A	274	A
28	A	275	A
29	A	276	B
30	A	277	A
31	A	278	A
32	A	279	C
33	A	280	A
34	A	281	C
35	A	282	B
36	A	283	B
37	A	284	B
38	A	285	A
39	B	286	A
40	A	287	A
41	A	288	B

ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
42	B	289	C
43A	B	290	A
43B	A	291	B
44A1	B	292	B
44A2	C	293	B
44B1	B	294	B
44B2	C	295	B
45A1	B	296	B
45A2	B	297	B
45B1	A	298	B
45B2	C	299	B
46A1	C	300	B
46A2	B	301	B
46B1	A	302	B
46B2	C	303	B
47A1	C	304	B
47A2	C	305	B
47B1	A	306	B
47B2	C	307	B
48A1	A	308	B
48A2	A	309	C
48B1	B	310	C
48B2	B	311	B
49	B	312	A
50	B	313	C
51	A	314	B
52	C	315	C
53	B	316	A
54	B	317	B
55	B	318	B
56	B	319	A
57	C	320	B



ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
58	B	321	C
59	B	322	B
60	B	323	A
61	B	324	HO
62	C	325	A
63	C	326	B
64	B	327	B
65	C	328	B
66	B	329	A
67	B	330	A
68	B	331	B
69	B	332	B
70	B	333	C
71	C	334	A
72	B	335	B
73	B	336	B
74	C	337	B
75	C	338	B
76	B	339	A
77	B	340	A
78	C	341	B
79	A	342	A
80	B	343	A
81	A	344	A
82	B	345	A
83	C	346	B
84	A	347	B
85	A	348	B
86	B	349	A
87	A	350	B
88	A	351	A
89	C	352	A

ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
90	B	353	B
91	C	354	B
92	B	355	B
93	B	356	B
94	C	357	A
95	B	358	A
96	B	359	B
97	B	360	B
98	A	361	A
99	C	362	A
100	B	363	A
101	A	364	A
102	A	365	B
103	B	366	A
104	C	367	B
105	C	368	B
106	A	369	A
107	A	370	A
108	A	371	C
109	B	372	A
110	A	373	B
111	A	374	B
112	B	375	B
113	B	376	A
114	A	377	B
115	B	378	HO
116	C	379	A
117	A	380	A
118	B	381	B
119	B	382	A
120	B	383	A
121	A	384	B

ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
122	B	385	B
123	B	386	B
124	B	387	A
125	B	388	B
126	B	389	A
127	C	390	A
128	B	391	A
129	A	392	A
130	B	393	B
131	A	394	A
132	B	395	B
133	B	396	B
134	A	397	A
135	B	398	B
136	B	399	A
137	B	400	A
138	C	401	B
139	B	402	A
140	B	403	B
141	A	404	B
142	C	405	B
143	C	406	B
144	B	407	A
145	B	408	A
146	C	409	B
147	C	410	B
148	B	411	C
149	B	412	B
150	B	413	B
151	B	414	B
152	A	415	A
153	B	416	B

ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
154	B	417	A
155	B	418	B
156	A	419	B
157	B	420	A
158	B	421	B
159	B	422	A
160	A	423	B
161	B	424	A
162	C	425	C
163	B	426	C
164	B	427	A
165	B	428	A
166	A	429	A
167	B	430	A
168	C	431	B
169	A	432	B
170	B	433	C
171	B	434	A
172	B	435	A
173	B	436	B
174	B	437	B
175	B	438	B
176	B	439	B
177	B	440	B
178	B	441	A
179	A	442	B
180	B	443	A
181	B	444	A
182	B	445	A
183	B	446	A
184	A	447	B
185	B	448	A

ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
186	B	449	B
187	B	450	A
188	B	451	A
189	B	452	C
190	B	453	C
191	B	454	B
192	B	455	B
193	B	456	C
194	B	457	A
195	B	458	A
196	C	459	A
197	B	460	B
198	B	461	B
199	B	462	B
200	B	463	A
201	C	464	C
202	B	465	C
203	B	466	A
204	C	467	C
205	C	468	A
206	B	469	B
207	C	470	C
208	B	471	B
209	B	472	C
210	C	473	C
211	A	474	C
212	B	475	C
213	B	476	C
214	B	477	C
215	B	478	C
216	B	479	C
217	B	480	B

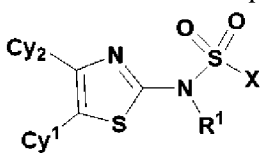
ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ	ПР. No.	TECC AUC vs. DMSO @ 3 мкМ
218	B	481	C
219	B	482	C
220	B	483	C
221	C	484	C
222	B	485	B
223	B	486	A
224	C	487	A
225	C	488	C
226	B	489	C
227	A	490	B
228	B	491	B
229	C	492	C
230	A	493	C
231	A	494	B
232	B	495	B
233	B	496	C
234	B	497	B
235	B	498	B
236	A	499	B
237	A	500	B
238	B	501	B
239	A	502	A
240	A	503	B
241	B	504	B
242	A	505	C
243	A	506	C
244	A	507	B
245	B	508	B
246	B	509	A
247	B		

ND означает Не определено;

«А» относится к  $AUC > 5$ ; «В» относится к  $AUC 2-5$ ; «С» относится к  $AUC < 2$ .

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

$R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

$X$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^2$ ;

$Cy^1$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^3$ ;

$Cy^2$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил, 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 1-3 заместителями  $R^4$ ;

каждый  $R^2$  представляет собой независимо гидроксил, галоген,  $-NH_2$ , нитро,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $-C(O)NH_2$ ,  $-N(R^a)(R^5)$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^5$ ,  $-N(R^a)SO_2-R^5$ ,  $-SO_2-R^5$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^5)$ ,  $-S(O)-R^5$ ,  $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$  или  $-P(O)(R^5)_2$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^5$ ;

каждый  $R^3$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{1-8}$  алкенил,  $C_{1-8}$  алкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $C_{3-9}$  циклоалкенил, 5-6 членный арил, аралкил, аралкокси, 5-6 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил,  $-C(O)-R^7$ ,  $-C(O)N(R^a)(R^7)$  или  $-N(R^a)(R^8)$ , где каждый  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{1-8}$  алкокси, 4-10 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный арил, 5-6 членный гетероарил, циклоалкенил,  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил или  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^7$ ;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $N(R^a)_2$  или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый 4-10 членный гетероциклоалкил может быть дополнительно замещен 0-3  $R^b$ ;

каждый  $R^5$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил, гидроксил,  $-SO_2-R^6$ ,  $-CO_2H$ ,  $-NH_2$ ,  $-CO_2-C_{1-4}$  алкил или 4-10 членный

гетероциклоалкил, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой гидроксил,  $-NH_2$ , галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $-CO_2H$  или  $-CO_2-(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R^7$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  алкокси,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{1-5}$  галогеналкокси,  $C_{1-5}$  галогеналкенил,  $C_{3-7}$  циклоалкил, гидроксил, 5-6 членный арил, аралкил, аралкокси,  $-C(O)-O-C_{1-4}$  алкил,  $-C(O)N(R^a)(C_{1-4}$  алкил), 5-6 членный гетероарил или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый  $C_{3-7}$  циклоалкил, 5-6 членный арил или 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^8$ ;

каждый  $R^8$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкокси,  $C(O)-C_{1-4}$  алкил или  $C(O)N(R^a)(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R^a$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^b$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

где

а) если  $Su^1$  представляет собой фенил и имеет 3 заместителя  $R^3$ , тогда каждый  $R^3$  не является метокси;

б) если X и  $Su^2$  каждый представляет собой фенил, то  $R^2$  и  $R^4$  каждый не является метилом;

с)  $R^3$  и  $R^4$  не являются одновременно трет-бутилом или одновременно метокси;

д) если  $Su^1$  и  $Su^2$  представляют собой монозамещенный фенил, то X не является тиенилом; и

е) если  $Su^1$  и  $Su^2$  представляют собой монозамещенный фенил, то  $R^2$  не является OH,  $R^3$  не является Cl и  $R^4$  не является OMe.

2. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой H.

3. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил).

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где X представляет собой арил (например, фенил) замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

5. Соединение по п. 4, где X представляет собой фенил замещенный 0 заместителями  $R^2$ .

6. Соединение по п. 4, где X представляет собой фенил замещенный 1 заместителем  $R^2$ .

7. Соединение по п. 6, где  $R^2$  представляет собой гетероарил (например, 1-пиразолил или 5-пиразолил) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ .

8. Соединение по п. 6, где  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)(R^5)$ .

9. Соединение по п. 8, где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил (например, метил), и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил).

10. Соединение по п. 8, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  выбран из  $C_{1-6}$  галогеналкила (например, трифторметила или 1,1,1-трифтороизопропила),



гетероциклоалкила (например, 3-тетрагидрофуранила), и  $C_{3-9}$  циклоалкила (например, циклобутила или циклопентила), замещенного 0 или 1  $R^6$ .

11. Соединение по п. 10, где  $R^6$  выбран из  $-CO_2H$ ,  $-C(O)_2-C_{1-4}$  алкила (например,  $-CO_2Me$  или  $-CO_2Et$ ), гидроксила, и  $C_{1-4}$  алкила (например, метила).

12. Соединение по п. 6, где  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)C(O)-R^5$ .

13. Соединение по п. 12, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила (например, метила, этила или изопропила) и  $C_{3-9}$  циклоалкила (например, циклопропила), каждый из которых замещен 0-3 заместителями  $R^6$ .

14. Соединение по п. 13, где  $R^6$  выбран из  $-NH_2$ , гидроксила, галогена (например, фтора), и  $C_{1-4}$  галогеналкила (например, трифторметила).

15. Соединение по п. 6, где  $R^2$  представляет собой гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенный 0-3 заместителями  $R^5$ .

16. Соединение по п. 15, где каждый  $R^5$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила (например, метила) замещенного 0-3 заместителями  $R^6$ .

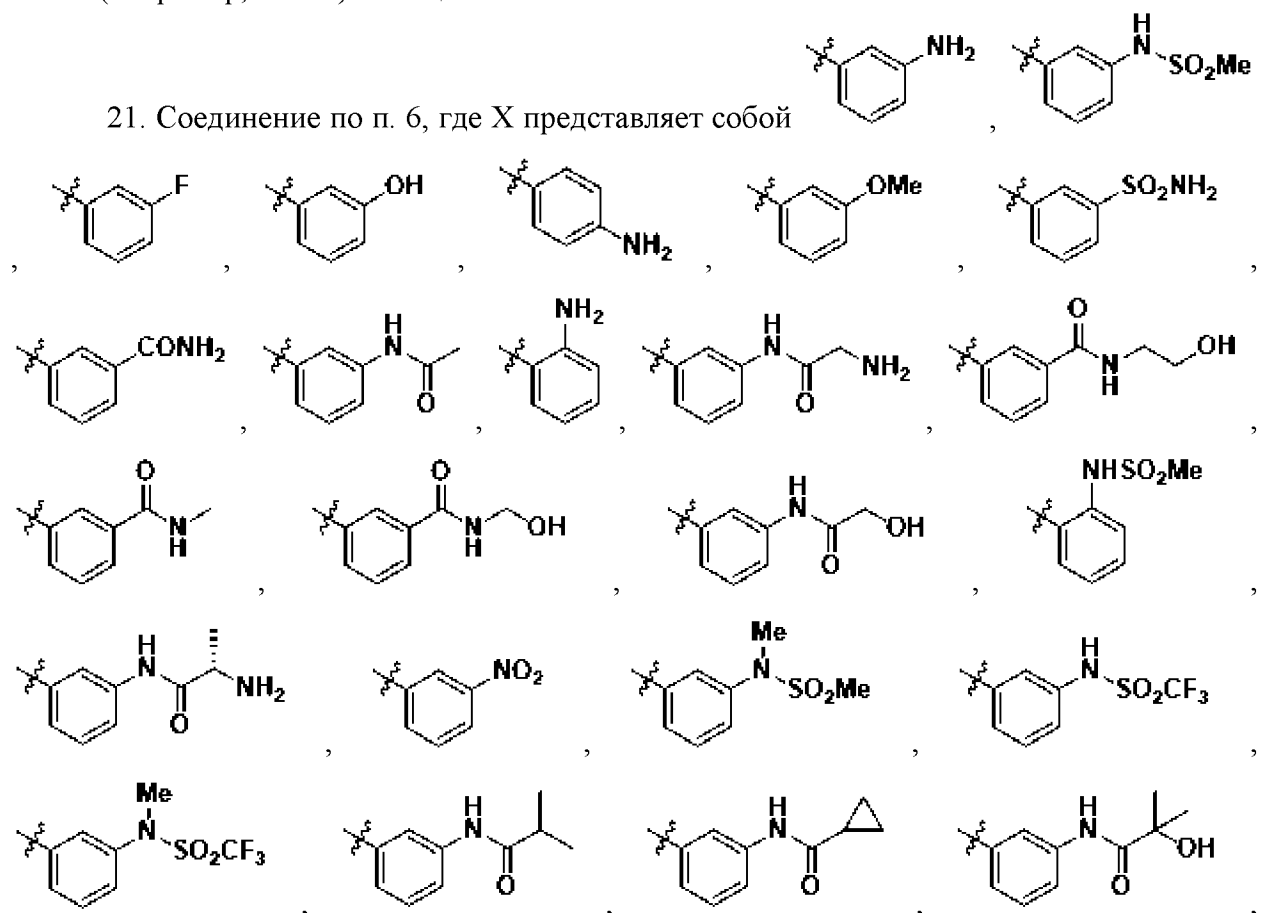
17. Соединение по п. 6, где  $R^2$  представляет собой  $-C(O)-N(R^a)(R^5)$ .

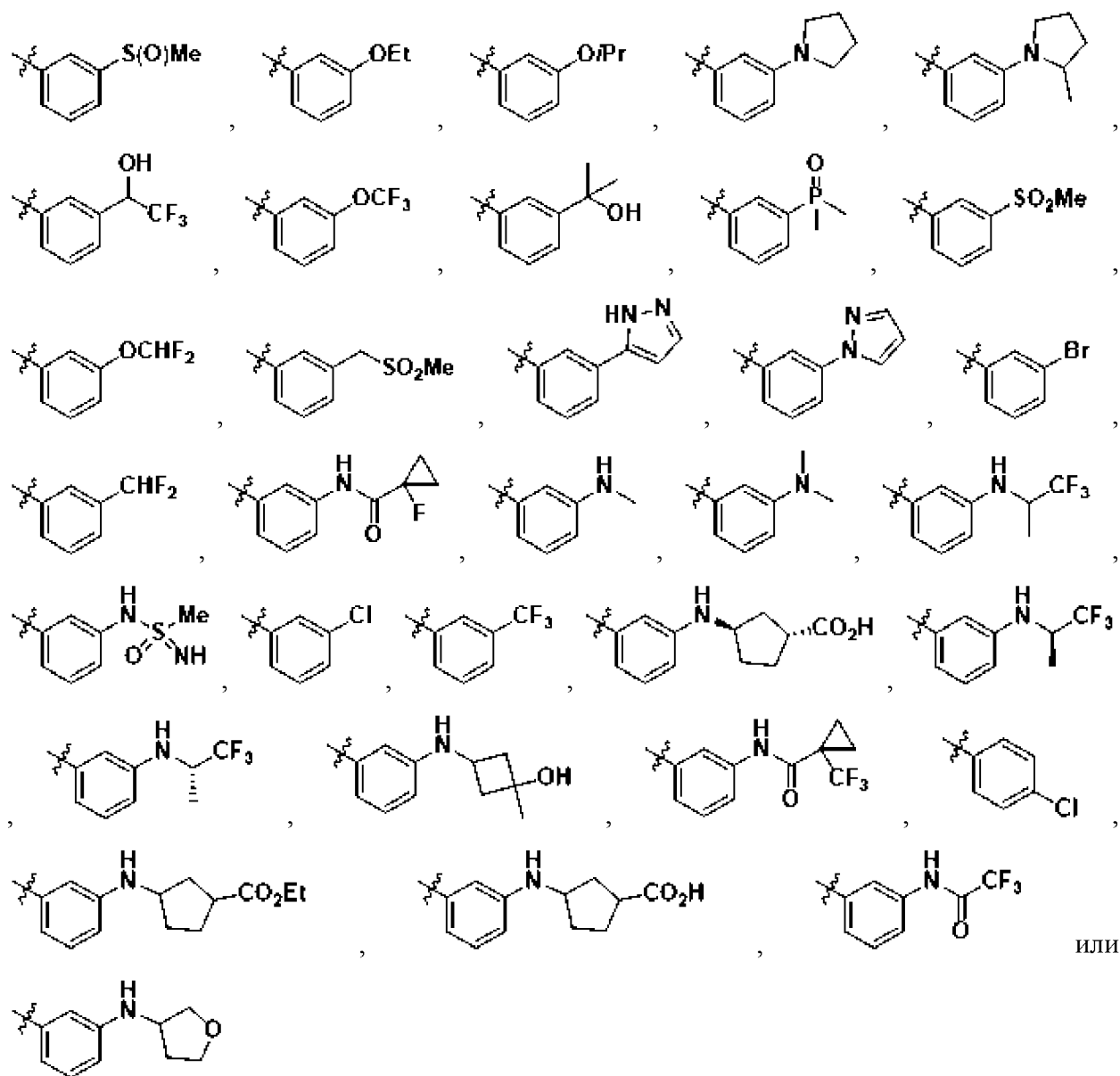
18. Соединение по п. 17, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

19. Соединение по п. 6, где  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)S(O)(NH)-R^5$ .

20. Соединение по п. 19, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

21. Соединение по п. 6, где X представляет собой





22. Соединение по п. 4, где X представляет собой фенил замещенный 2 заместителями  $R^2$ .

23. Соединение по п. 22, где каждый  $R^2$  представляет собой галоген (например, фтор или хлор).

24. Соединение по п. 22, где один  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$  и один  $R^2$  представляет собой галоген (например, фтор).

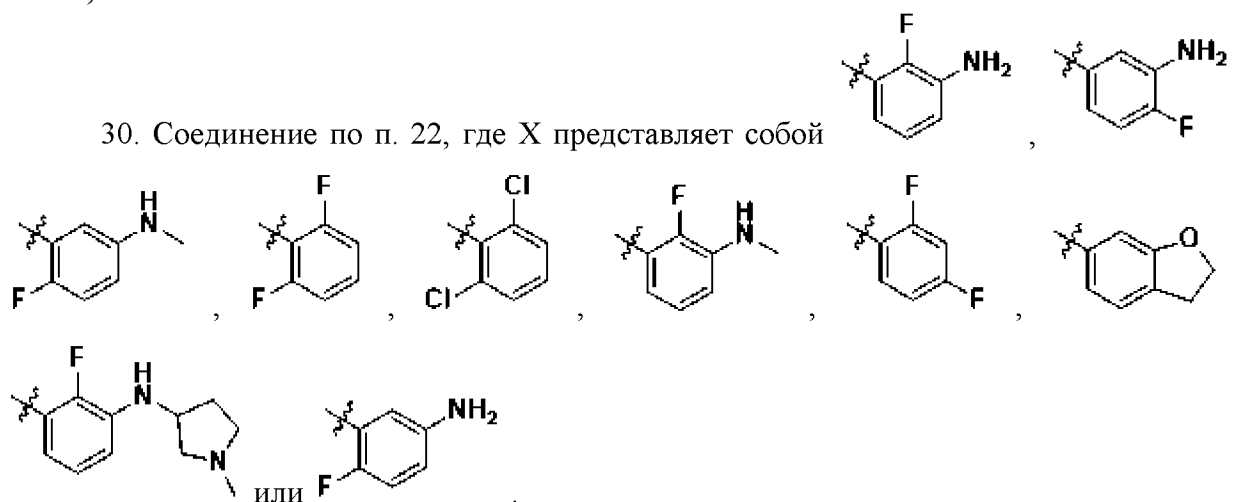
25. Соединение по п. 22, где один  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) и другой  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, дифторометил).

26. Соединение по п. 22, где один  $R^2$  представляет собой галоген (например, фтор) и другой  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)(R^5)$  (например,  $-NHMe$ ).

27. Соединение по п. 26, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопентил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

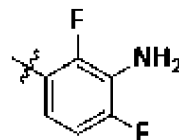
28. Соединение по п. 26, где  $R^a$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой гетероциклоалкил (например, 3-пирролидинил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

29. Соединение по п. 27 или 28, где  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил).



31. Соединение по п. 4, где X представляет собой фенил замещенный 3 заместителями  $R^2$ .

32. Соединение по п. 31, где два  $R^2$  представляют собой галоген (например, фтор) и оставшийся  $R^2$  представляет собой  $-NH_2$ .



33. Соединение по п. 32, где X представляет собой

34. Соединение по любому из пп. 1-3, где X представляет собой 5-6 членный гетероарил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

35. Соединение по п. 34, где X выбран из пиридинила, пиразолила, изоксазолила, пиразолила, индолила, тиазолила, тиофенила или фуранила, замещенных 0-3 заместителями  $R^2$ .

36. Соединение по п. 34, где X представляет собой 2-пиридинил замещенный одним  $R^2$  выбранным из  $-NH_2$ , галогена (например, фтора или хлора), и  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси или изопропокси), замещенного 0-3 заместителями  $R^5$ .

37. Соединение по п. 36, где  $R^5$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопропил или циклобутил) замещенный 1 или 2 заместителями  $R^6$ .

38. Соединение по п. 37, где  $R^6$  выбран из  $C_{1-4}$  галогеналкила (например, трифторметила) и галогена (например, фтора).

39. Соединение по п. 34, где  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)SO_2-R^5$ .

40. Соединение по п. 39, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

41. Соединение по п. 34, где  $R^2$  представляет собой  $-N(R^a)C(O)-R^5$  или  $-N(R^a)(R^5)$ .

42. Соединение по п. 41, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или изопропил, или неопентил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

43. Соединение по п. 41, где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил), и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или изопропил) замещенные 0-3

заместителями R<sup>6</sup>.

44. Соединение по п. 41, где R<sup>a</sup> представляет собой H, и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>3-9</sub> циклоалкил (например, циклопропил или циклопентил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>.

45. Соединение по п. 41, где R<sup>a</sup> представляет собой H, и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил (например, 1,1,1-трифтороизопропил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>6</sup>.

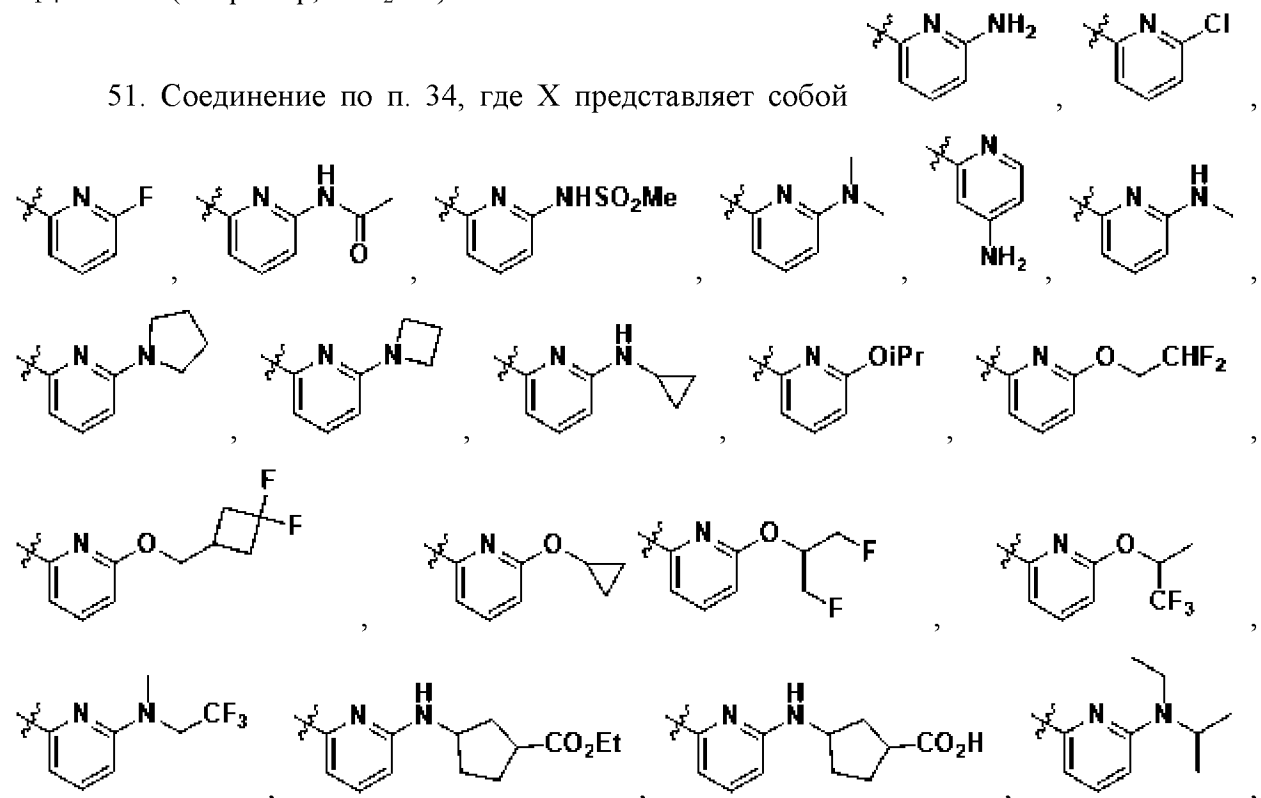
46. Соединение по п. 41, где R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил (например, метил), и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил (например, 2,2,2-трифтороэтил) замещенные 0-3 заместителями R<sup>6</sup>.

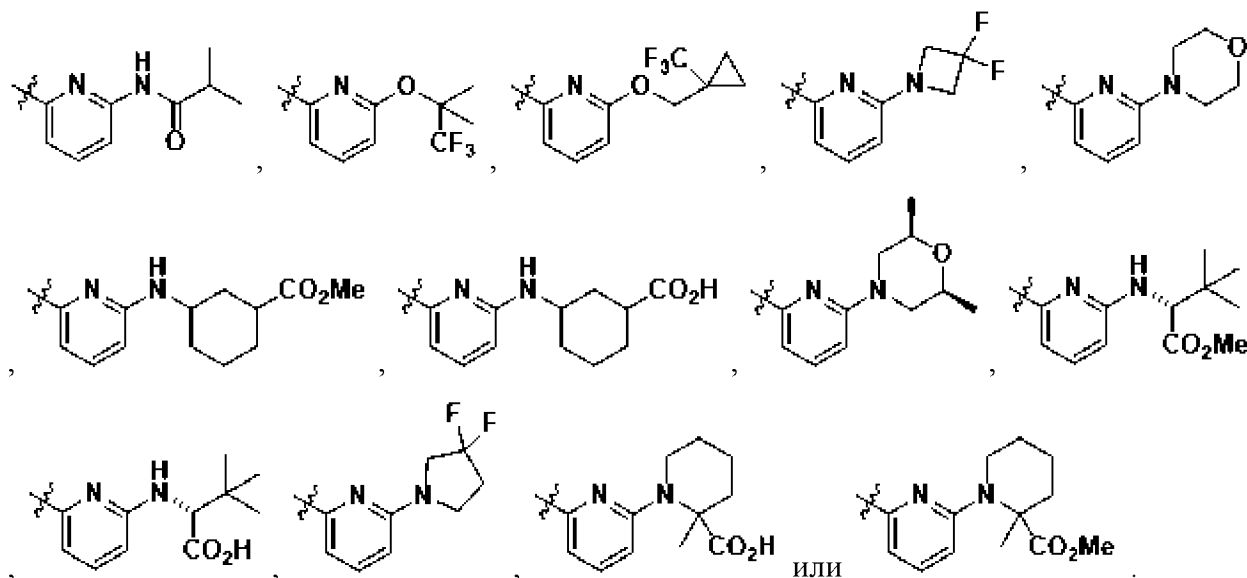
47. Соединение по любому из пп. 42-46, где R<sup>6</sup> представляет собой -CO<sub>2</sub>H или -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкил (например, -CO<sub>2</sub>Me или -CO<sub>2</sub>Et).

48. Соединение по п. 34 где R<sup>2</sup> выбран из C<sub>3-9</sub> циклоалкокси (например, циклопропокси), C<sub>1-6</sub> галогеналкокси (например, трифторметила, 2,2-дифтороэтила, 1,1,1-трифтороизопропила, 1,1,1-трифторо-трет-бутила или 1,3-дифтороизопропила), и C<sub>3-9</sub> циклоалкила (например, циклопентила или циклогексила), замещенных 0-3 заместителями R<sup>5</sup>.

49. Соединение по п. 34, где R<sup>2</sup> представляет собой гетероциклоалкил (например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил) замещенный 0-3 заместителями R<sup>5</sup>.

50. Соединение по п. 49, где R<sup>5</sup> выбран из галогена (например, фтора), C<sub>1-6</sub> алкила (например, метила) замещенного 0-3 заместителями R<sup>6</sup>, где R<sup>6</sup> выбран из -CO<sub>2</sub>H, и -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> алкила (например, -CO<sub>2</sub>Me).





52. Соединение по п. 34, где X представляет собой 2-пиридинил замещенный 2 заместителями  $R^2$ .

53. Соединение по п. 52, где  $R^2$  выбран из  $-NH_2$ , гидроксила, и галогена (например, фтора).



54. Соединение по п. 53, где X представляет собой

55. Соединение по п. 34, где X представляет собой 3-пиразолил или 4-изоксазолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .



56. Соединение по п. 55, где X представляет собой

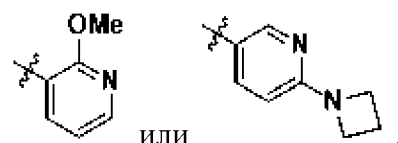
57. Соединение по п. 34, где X представляет собой 3-пиридинил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

58. Соединение по п. 57, где  $R^2$  выбран из  $-NH_2$ ,  $-N(R^a)SO_2-R^5$ ,  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси), и гетероциклоалкила (например, N-оксетанила).

59. Соединение по п. 58, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .



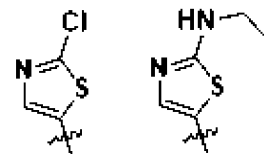
60. Соединение по п. 58, где X представляет собой



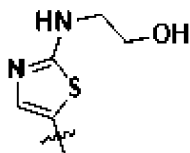
61. Соединение по п. 34, где X представляет собой 5-тиазолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

62. Соединение по п. 61, где  $R^2$  выбран из  $-NH_2$ , галогена (например, хлора), и  $-N(R^a)(R^5)$ .

63. Соединение по п. 62, где  $R^a$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, этил) замещенный 0 или 1 заместителем  $R^6$ .

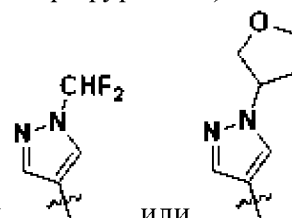


64. Соединение по п. 62, где X представляет собой



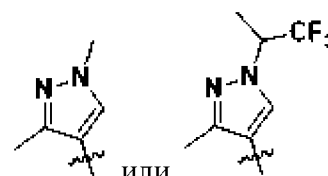
65. Соединение по п. 34, где X представляет собой 4-пиразолил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

66. Соединение по п. 62, где  $R^2$  выбран из галогеналкила (например, дифторометила), и гетероциклоалкила (например, 3-тетрагидрофуранила).



67. Соединение по п. 66, где X представляет собой

68. Соединение по п. 34, где X представляет собой 4-пиразолил замещенный 2 заместителями  $R^2$  выбранными из  $C_{1-6}$  алкила (например, метила) и  $C_{1-6}$  галогеналкила (например, 1,1,1-трифторизопропила).

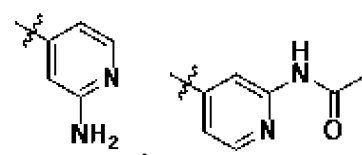


69. Соединение по п. 68 где X представляет собой

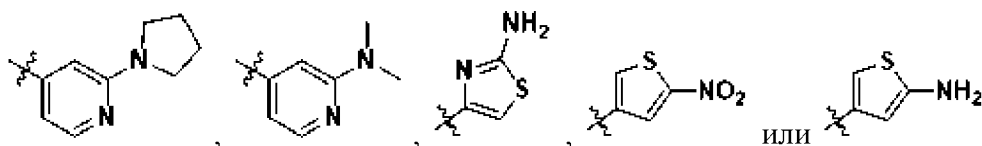
70. Соединение по п. 34, где X представляет собой 6-индолил, 3-тиазолил, 4-тиазолил, 3-тиофенил, 4-пиридинил замещенный 0-3 заместителями  $R^2$ .

71. Соединение по п. 70, где  $R^2$  выбран из  $-NH_2$ , нитро, гидроксила,  $-N(R^a)(R^5)$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^5$ , и гетероциклоалкила (например, N-пирролидинила) замещенного 0-3 заместителями  $R^5$ .

72. Соединение по п. 71, где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил (например, метил), и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил (например, метил) замещенный 0-3 заместителями  $R^6$ .

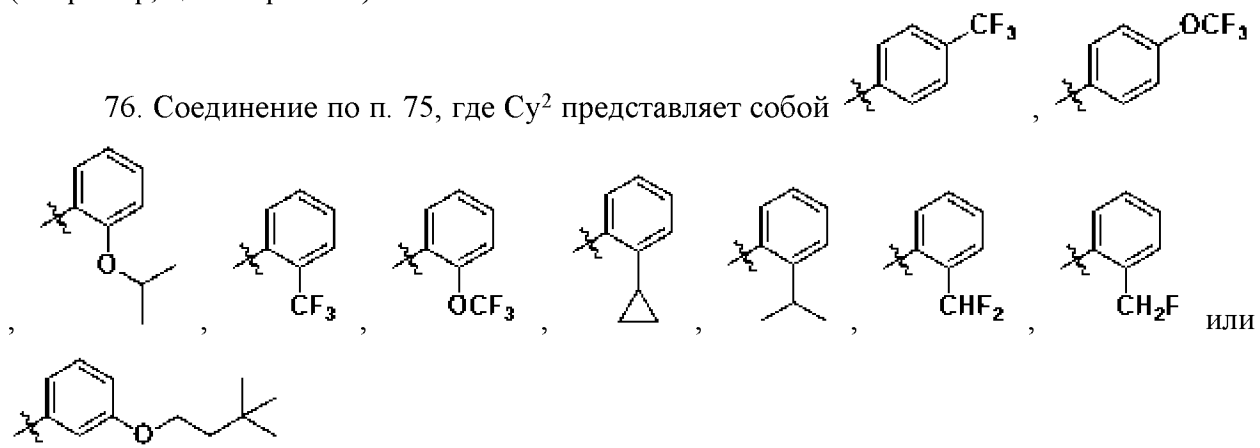


73. Соединение по п. 71, где X представляет собой



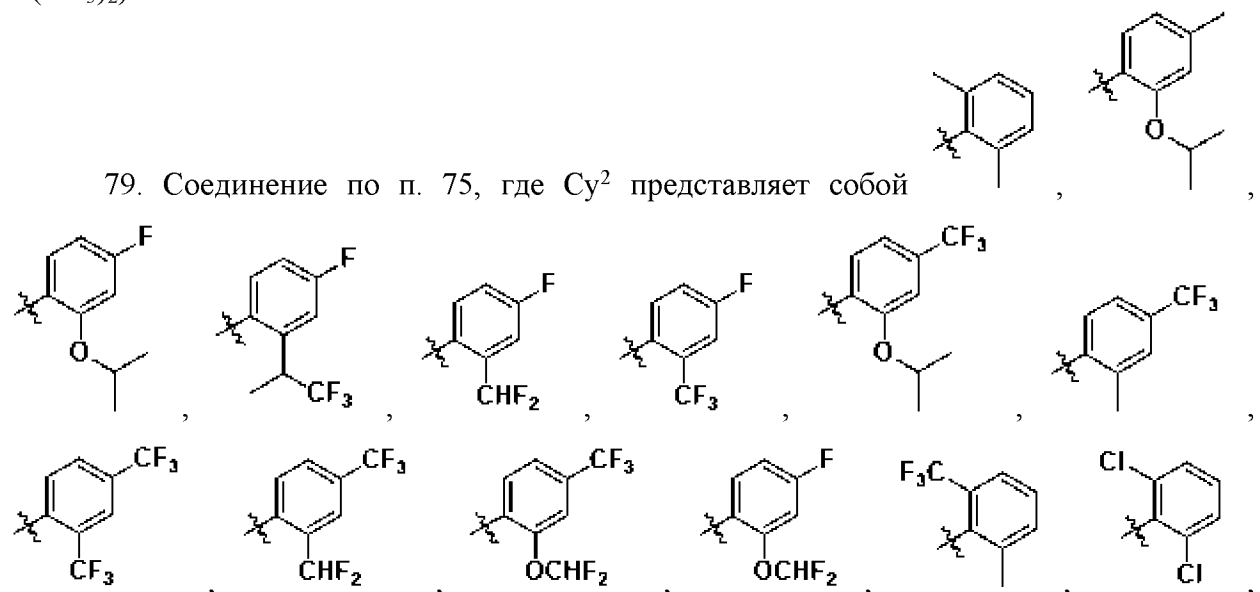
74. Соединение по любому из пп. 1-73, где  $Su^2$  представляет собой арил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ .

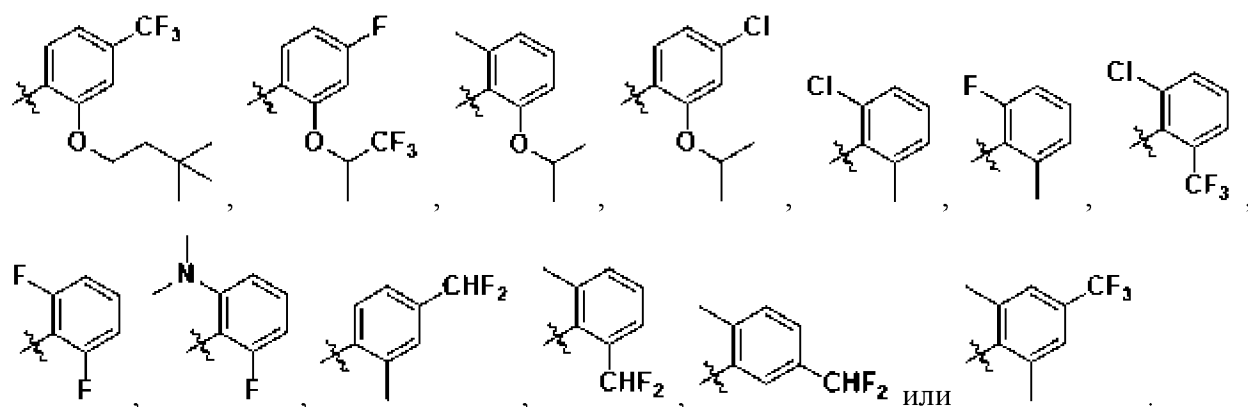
75. Соединение по п. 74, где  $R^4$  выбран из  $C_{1-6}$  алкила (например, метила или изопропила),  $C_{1-6}$  галогеналкила (например, трифторметила, дифторометила, 2-фторизопропила или фторометила),  $C_{1-6}$  алкокси (например, метокси, изопропокси или 3,3-диметилбутокс),  $C_{1-6}$  галогеналкокси (например, трифторметокси) и  $C_{3-6}$  циклоалкила (например, циклопропила).



77. Соединение по п. 75, где  $Su^2$  представляет собой фенил замещенный 2 или 3 заместителями  $R^4$ .

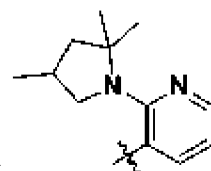
78. Соединение по п. 77, где  $R^4$  выбран из галогена (например, фтора или хлора),  $C_{1-6}$  галогеналкила (например, трифторметила или дифторометила),  $C_{1-6}$  алкила (например, метила),  $C_{1-6}$  алкокси (например, изопропокси),  $C_{1-6}$  галогеналкокси (например, трифторметокси, 1,1,1-трифтороизопропокси или дифторметокси) и  $-N(R^a)_2$  (например,  $-N(CH_3)_2$ ).





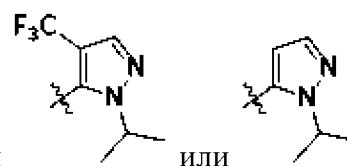
80. Соединение по любому из пп. 1-74, где  $Su^2$  представляет собой 5-6 членный гетероарил (например 3-пиридинил) замещенный 1-3 заместителями  $R^4$ .

81. Соединение по п. 81, где  $R^4$  представляет собой 4-10 членный гетероциклоалкил (например N-пирролидинил) замещенный 0-3 заместителями  $R^b$ .



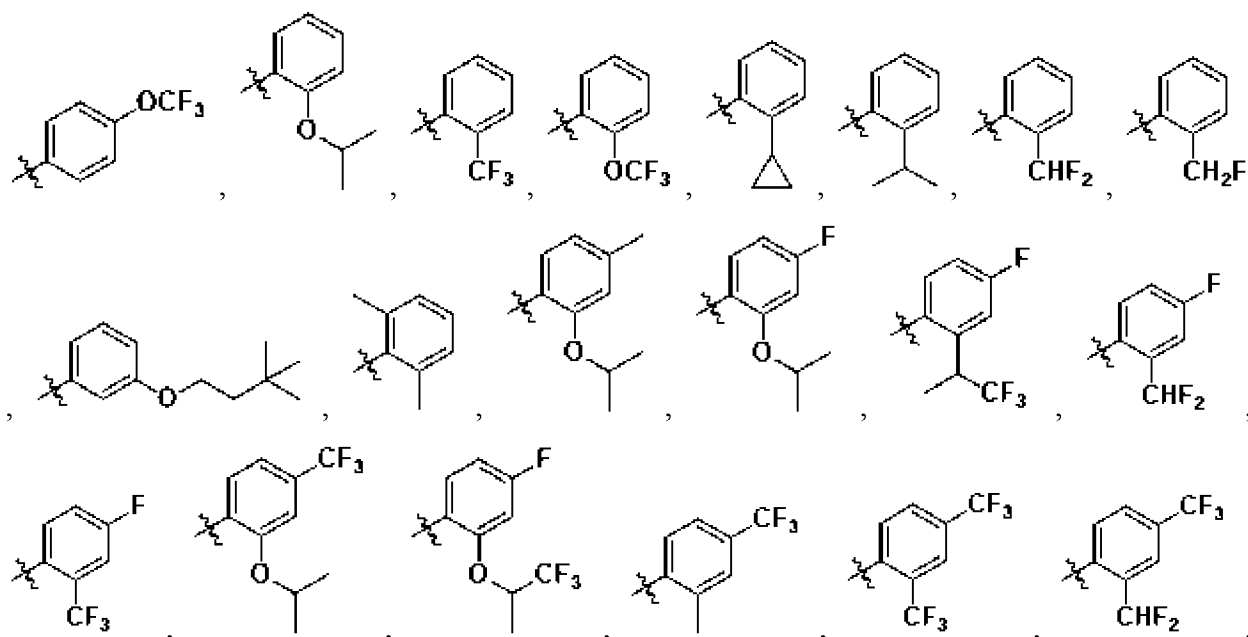
82. Соединение по п. 81, где  $Su^2$  представляет собой

83. Соединение по п. 81, где  $Su^2$  представляет собой 3-пиразолил замещенный 1-3 заместителями  $R^4$  выбранными из  $C_{1-6}$  алкил (например, изопропил) и  $C_{1-6}$  галогеналкил (например, трифтороалкил).

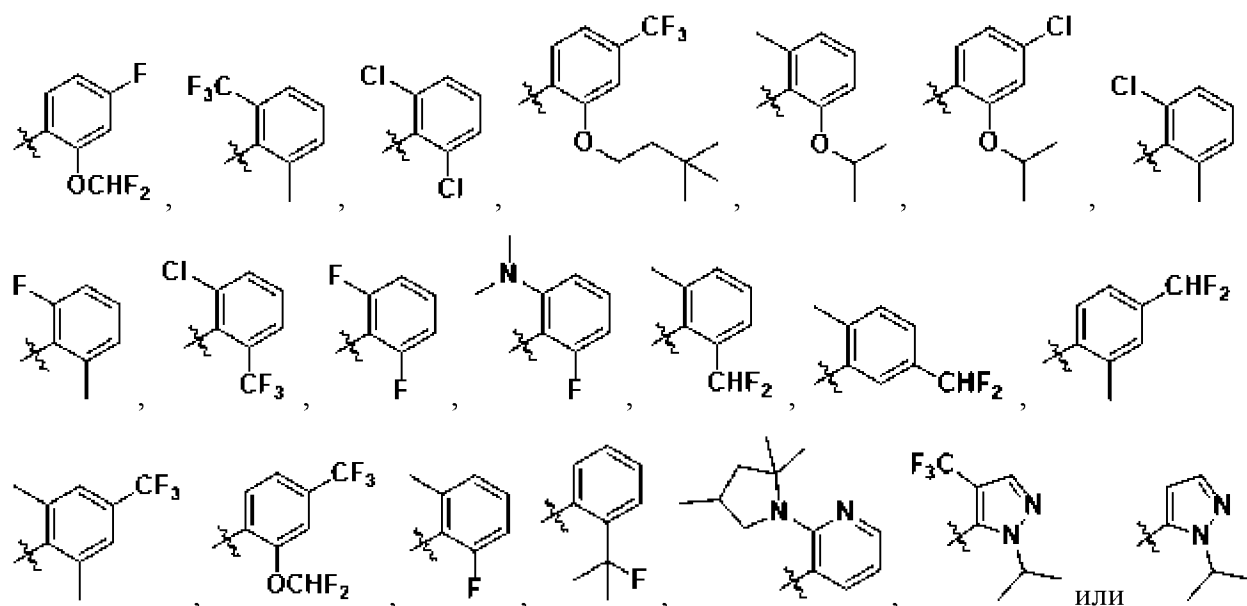


84. Соединение по п. 83, где  $Su^2$  представляет собой

85. Соединение по любому из пп. 1-74, где  $Su^2$  представляет собой



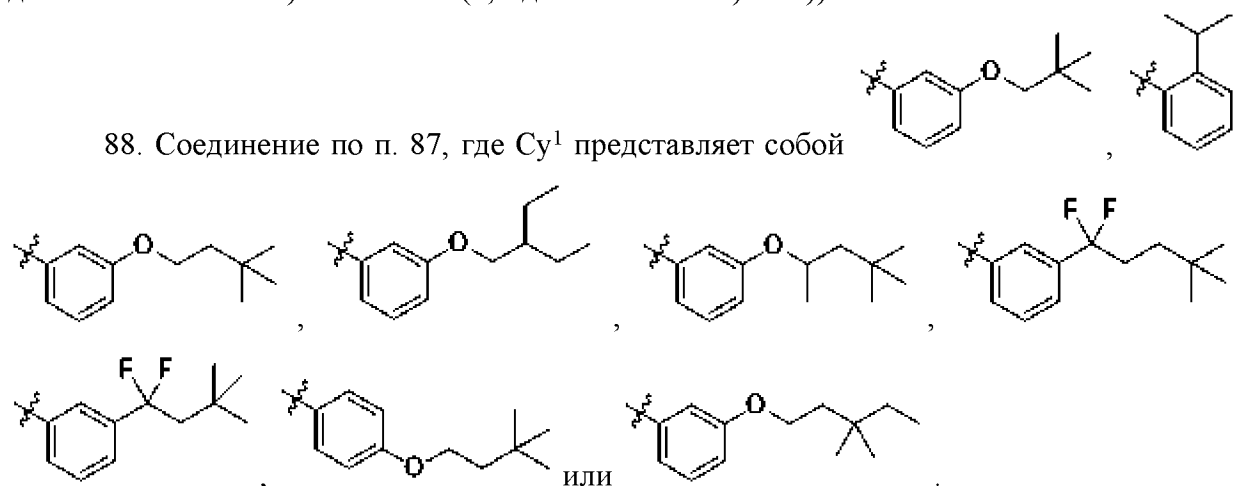




86. Соединение по любому из пп. 1-85, где  $Su^1$  представляет собой арил (например фенил) замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ .

87. Соединение по п. 86, где  $R^3$  выбран из  $C_{1-8}$  алкила (например, *o*-изопропила),  $C_{1-8}$  галогеналкила (например, *m*-трифторметила, *m*-1,1-дифторо-3,3-диметилбутила или *m*-1,1-дифторо-4,4-диметилпентила), и  $C_{1-8}$  алкокси (например, *m*-метокси, *m*-3,3-диметилбутоксид, *p*-3,3-диметилбутоксид, *m*-неопентилокси, *m*-2-этилбутоксид, *m*-(4,4-диметилпентан-2-ил)окси или *m*-(3,3-диметилпентил)окси).

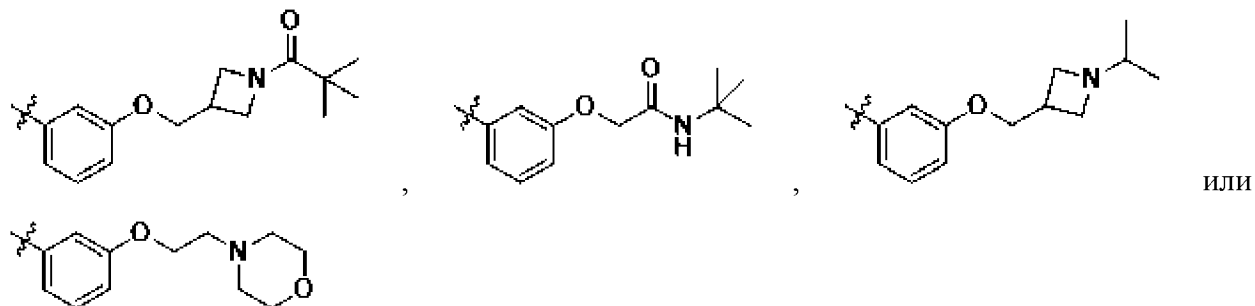
88. Соединение по п. 87, где  $Su^1$  представляет собой



89. Соединение по п. 87, где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, метокси или этокси) который замещен одним заместителем  $R^7$ , выбранным из 5-6-членного гетероарила (например, 5-тиазолила) и 4-10-членного гетероциклоалкила (например, 2-азетидинила или *N*-морфолинила).

90. Соединение по п. 89, где  $R^7$  дополнительно замещен одним  $R^8$ , выбранным из  $C_{1-4}$  алкила (например, изопропила),  $C(O)(C_{1-4}$  алкил) (например,  $C(O)$ -*t*-бутила) и  $C(O)N(R^a)(C_{1-4}$  алкила) (например,  $C(O)$ -NH-*t*-бутила).

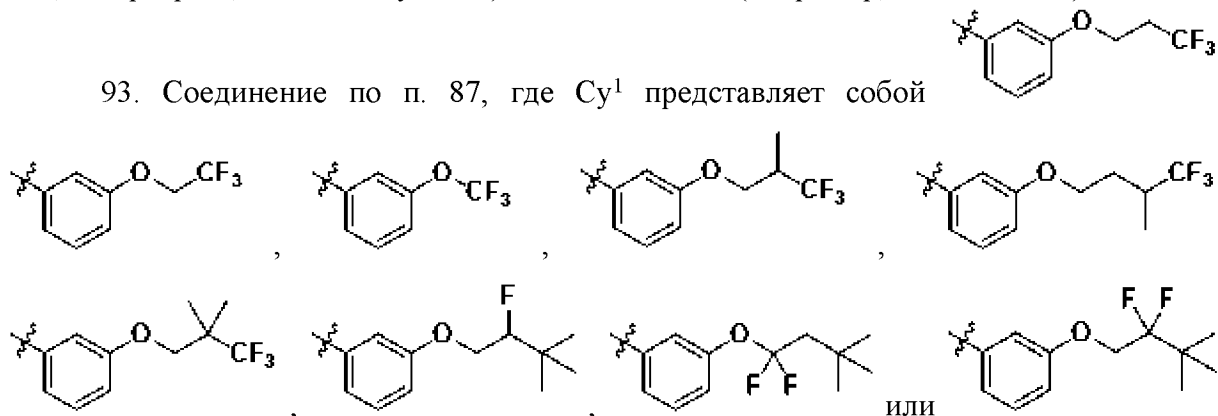
91. Соединение по п. 87, где  $Su^1$  представляет собой



или

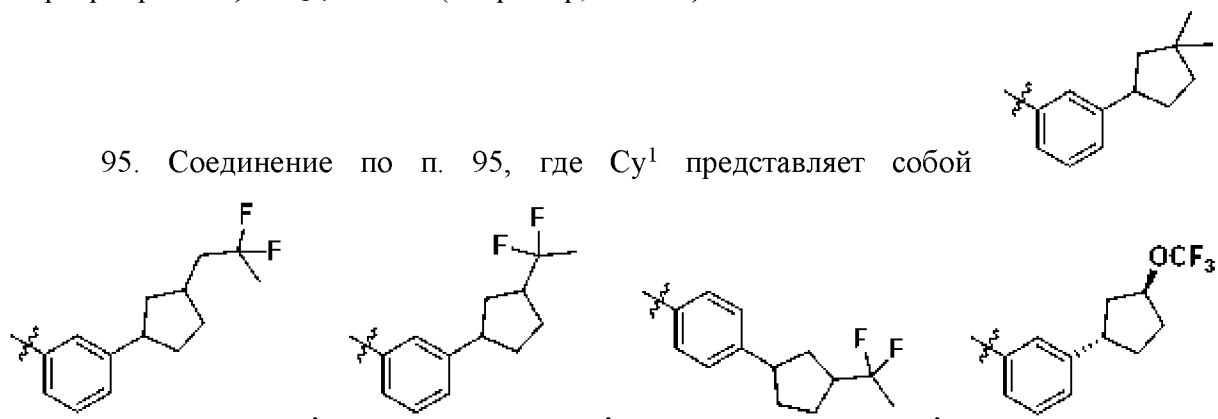
92. Соединение по п. 87, где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, *m*-трифторметокси, *m*-2,2,2-трифторэтокси, *m*-3,3,3-трифторпропокси, *m*-3,3,3-трифторо-2-метилпропокси, *m*-4,4,4-трифторо-3-метилбутокси, *m*-3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокси, *m*-2-фторо-3,3-диметилбутокси, *m*-1,1-дифторо-3,3-диметилбутокси или *m*-2,2-дифторо-3,3-диметилбутокси) или циклоалкил (например, циклопентил).

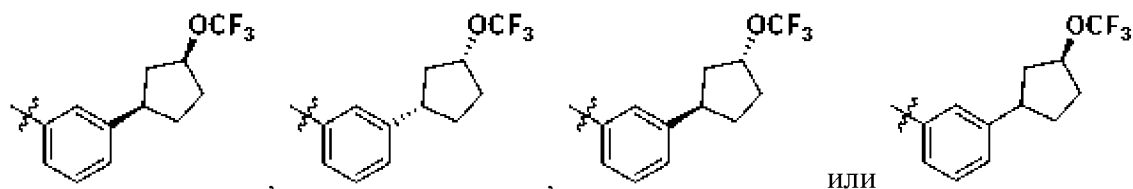
93. Соединение по п. 87, где  $Su^1$  представляет собой



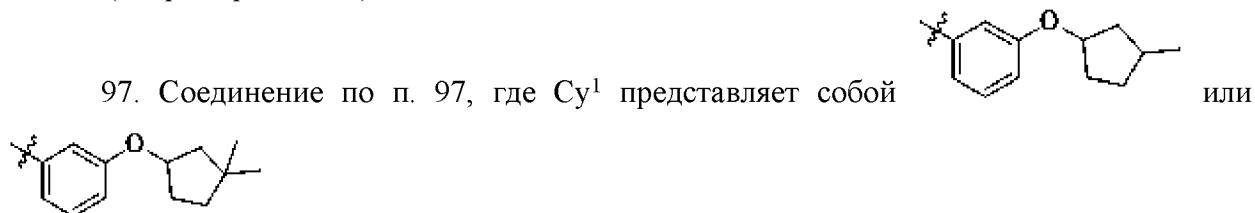
94. Соединение по п. 87, где  $R^3$  представляет собой *m*-циклопентил или *p*-циклопентил замещенный одним заместителем  $R^7$  выбранным из  $C_{1-4}$  галогеналкокси (например, трифторметокси),  $C_{1-4}$  галогеналкила (например, 1,1-дифторэтила или 2,2-дифторпропила) и  $C_{1-4}$  алкила (например, метила).

95. Соединение по п. 95, где  $Su^1$  представляет собой





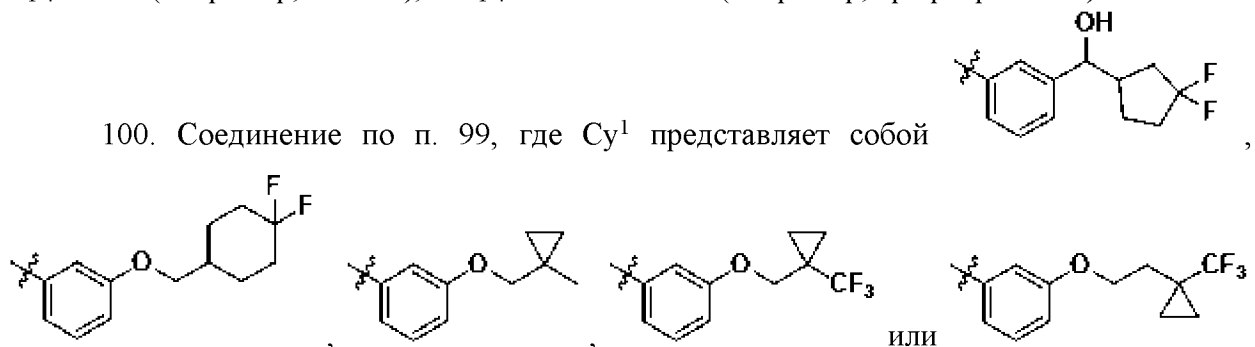
96. Соединение по п. 87, где  $R^3$  представляет собой  $C_{3-9}$  циклоалкокси (например, циклопентокси) дополнительно замещенный 0-3 заместителями  $R^7$  выбранными из  $C_{1-4}$  алкила (например, метила).



97. Соединение по п. 97, где  $Su^1$  представляет собой

98. Соединение по п. 87, где  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклопентилметил) или  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкил (например, циклогексилметокси, циклопропилметокси или 2-циклопропилэтокс) замещенные 0-3 заместителями  $R^7$ .

99. Соединение по п. 98, где  $R^7$  выбран из галогена (например, фторо), гидроксила,  $C_{1-4}$  алкил (например, метила), и  $C_{1-4}$  галогеналкила (например, трифторметила).

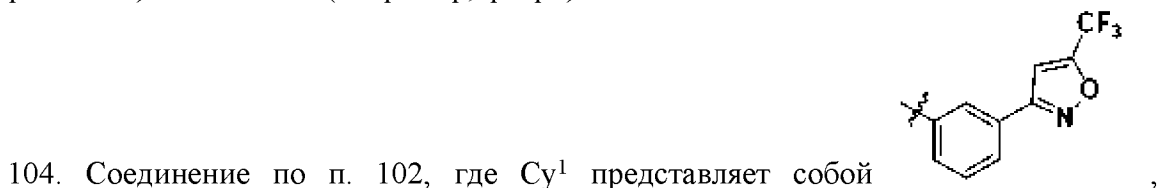


100. Соединение по п. 99, где  $Su^1$  представляет собой

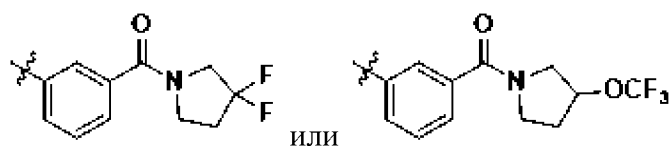
101. Соединение по п. 87, где  $R^3$  представляет собой гетероарил (например, 3-изоксазолил) замещенный 0-3 заместителями  $R^7$  или  $-C(O)-R^7$ .

102. Соединение по п. 101, где  $R^7$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкил (например, трифторметил) или гетероциклоалкил (например, N-пирролидинил) замещенные 0-3 заместителями  $R^8$ .

103. Соединение по п. 102, где  $R^8$  представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкокси (например, трифторметокси) или галоген (например, фторо).



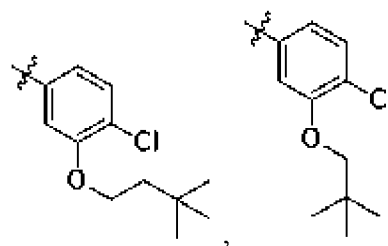
104. Соединение по п. 102, где  $Su^1$  представляет собой



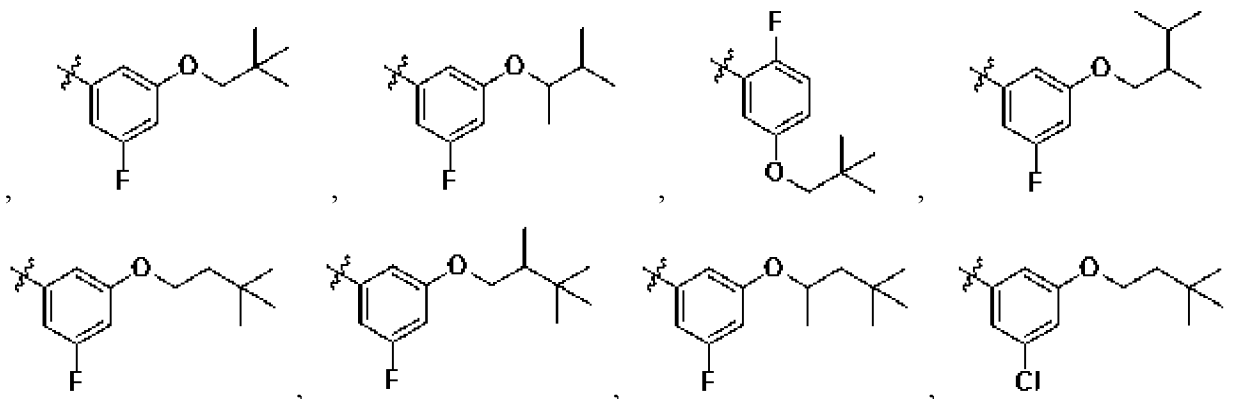
105. Соединение по п. 87, где  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 2 заместителями  $R^3$ .

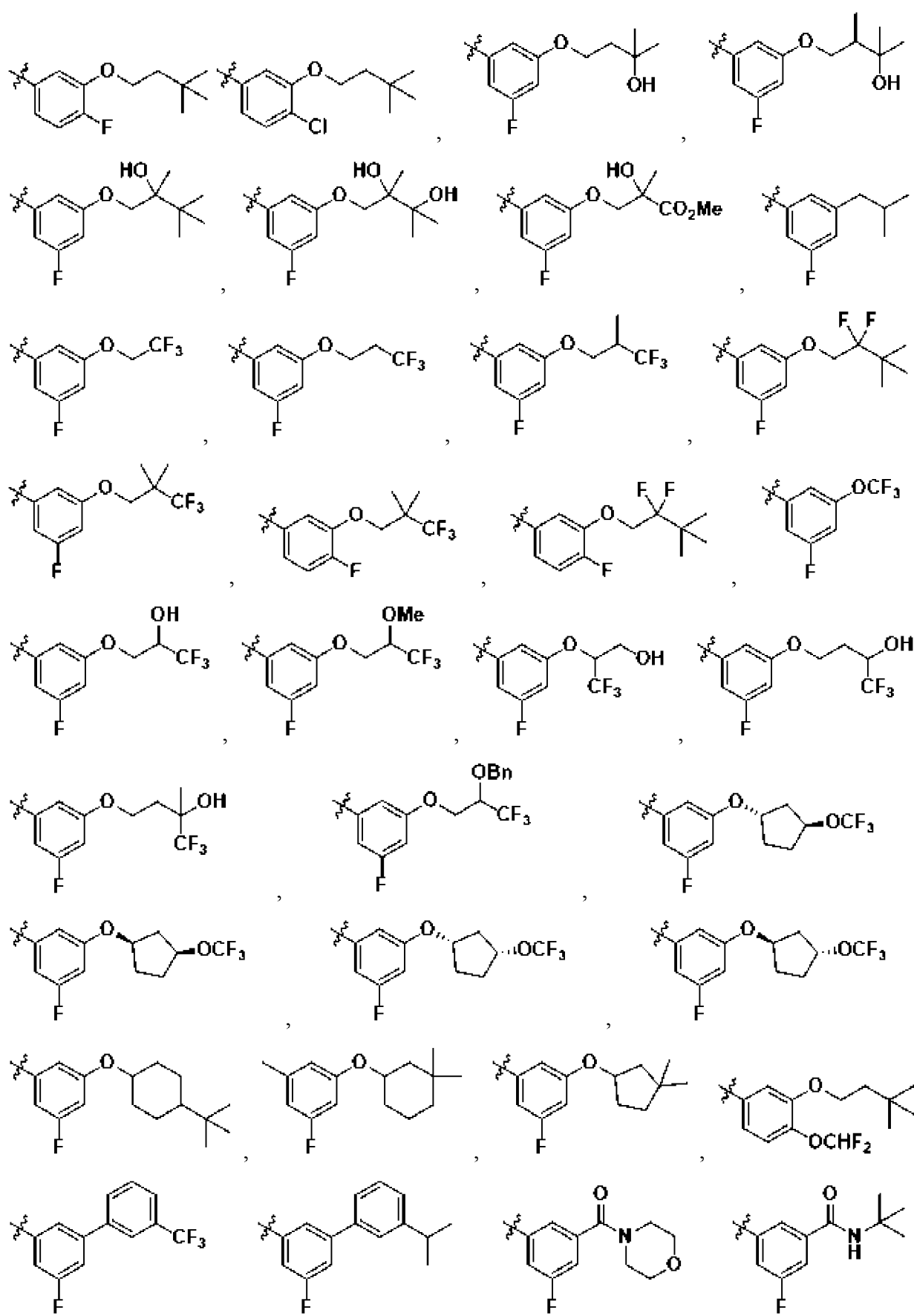
106. Соединение по п. 105, где каждый  $R^3$  независимо выбран из галогена (например, фтора или хлора),  $C_{1-8}$  алкила (например, метила, этила, изобутила или неопентила),  $C_{1-8}$  галогеналкила (например, дифторометила),  $C_{3-9}$  циклоалкила (например, циклогексила),  $C_{1-8}$  алкокси (например, метокси, этокси, пропокси, 3,3-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, неопентилокси, (3-метилбутан-2-ил)окси, 2,3,3-триметилбутокси, (4,4-диметилпентан-2-ил)окси, изопентиокси, 2,3,3-триметилбутокси или 2,3-диметилбутокси),  $C_{3-9}$  алкокси (например, циклопентокси или циклогексилокси),  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 3,3,3-трифторпропокси, 2,2-дифторо-3,3-диметилбутокси, 3,3,3-трифторо-2-метилпропокси, (1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси или 4,4,4-трифторо-3-метилбутокси),  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкила (метоксициклобутила или метоксициклогексила),  $C_{3-9}$  циклоалкенила (например, циклогексенила), арила (например, фенила), гетероциклоалкила (например, пирролидинила),  $-C(O)R^7$ , и  $-C(O)N(R^a)(R^7)$ .

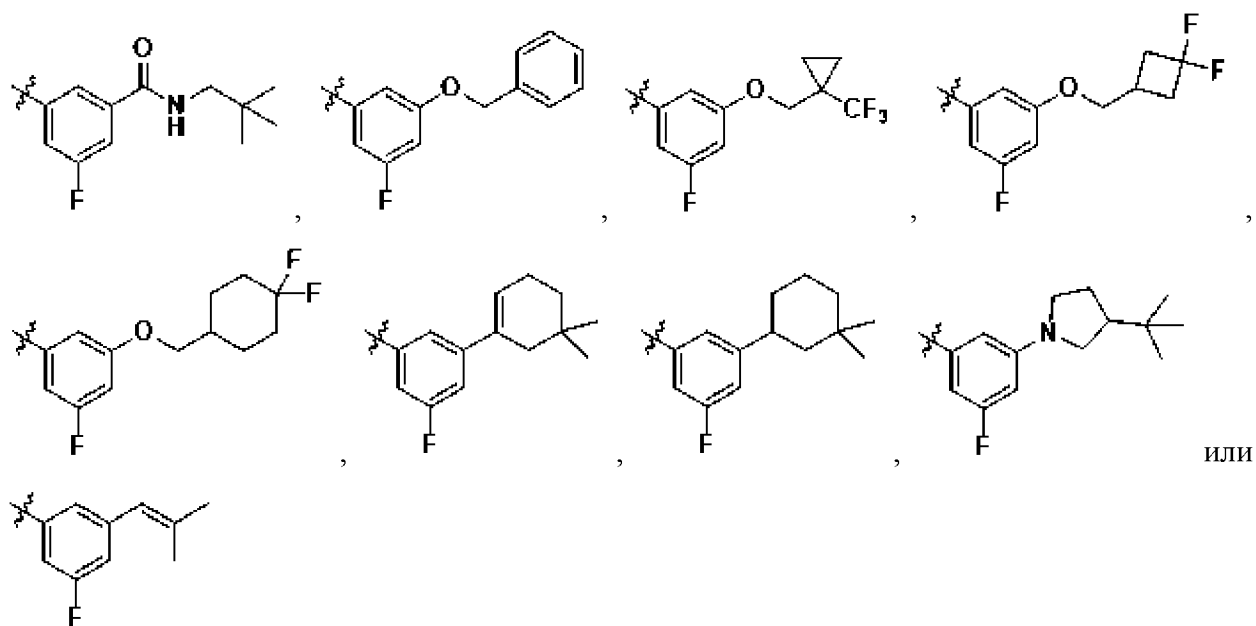
107. Соединение по п. 106, где  $R^3$  дополнительно замещен по меньшей мере одним  $R^7$  выбранным из гидроксила,  $-C(O)-O-C_{1-4}$  алкила (например,  $-CO_2Me$ ),  $C_{1-4}$  алкила (например, метила, изопропила, *t*-бутила, неопентила),  $C_{1-8}$  алкенила (например, 2-метилпроп-1-ен-1-ила),  $C_{1-4}$  алкокси (например, метокси), аралкокси (например, бензокси),  $C_{1-4}$  галогеналкокси (например, трифторметокси), и гетероциклоалкила (например, морфолинила).



108. Соединение по п. 106, где  $Su^1$  представляет собой



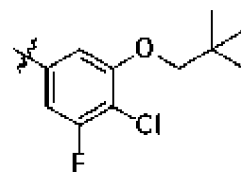




109. Соединение по п. 87, где  $Su^1$  представляет собой фенил замещенный 3 заместителями  $R^3$ .

110. Соединение по п. 109, где каждый  $R^3$  независимо выбран из галогена (например, фтора),  $C_{1-8}$  алкокси (например, неопентилокси или 3,3-диметилбутокси), и  $C_{3-9}$  циклоалкокси (например, циклопентокси).

111. Соединение по п. 110, где  $R^3$  дополнительно замещен по меньшей мере одним  $R^7$  выбранным из  $C_{1-5}$  алкила (например, метила).

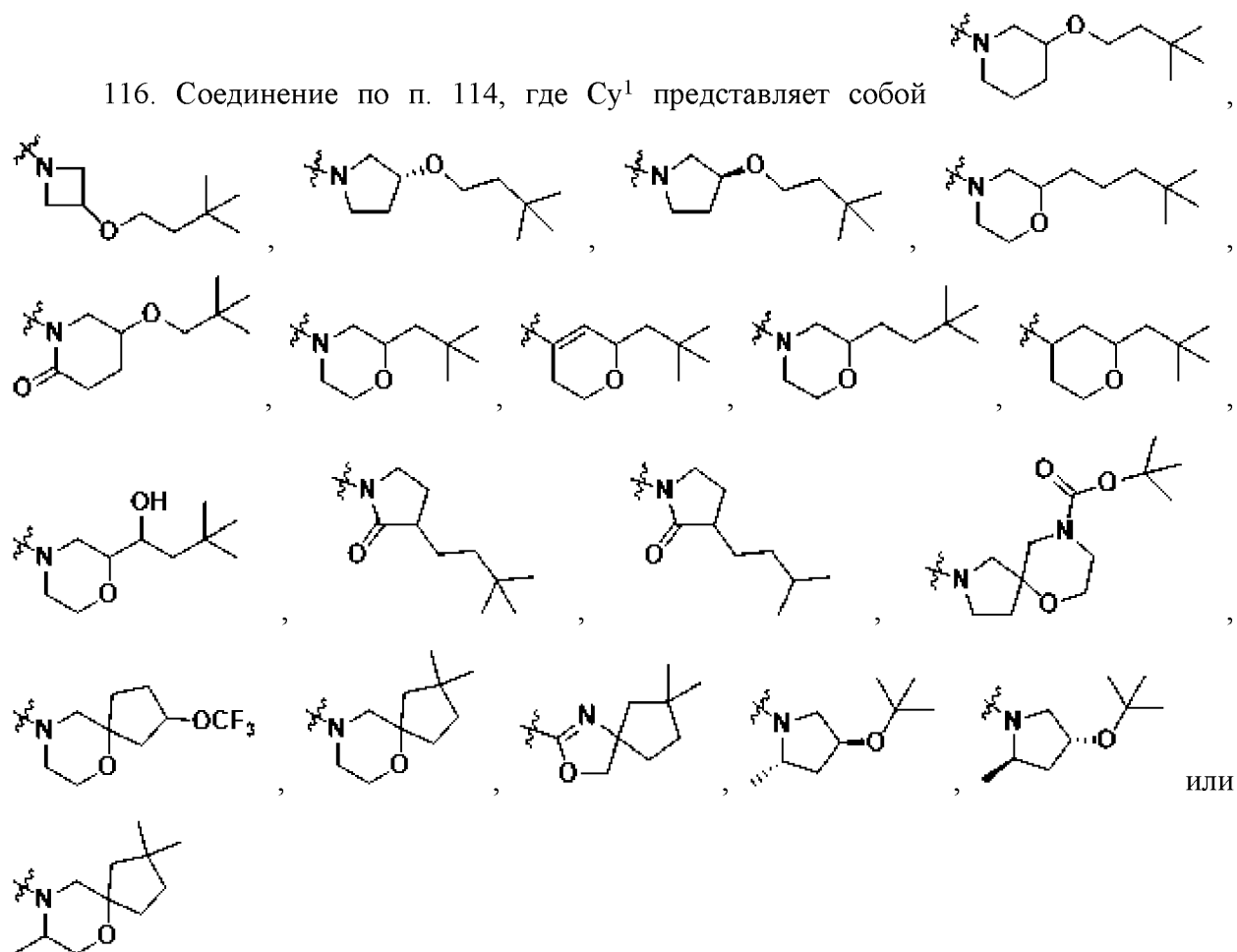


112. Соединение по п. 110, где  $Su^1$  представляет собой

113. Соединение по любому из пп. 1-86, где  $Su^1$  представляет собой гетероциклоалкил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ .

114. Соединение по п. 113, где гетероциклоалкил выбран из N-азетидинила, N-пирролидинила, N-морфолинила, N-пиперидинила, N-пиперидин-2-онил, N-пирролидин-2-онил, 3-тетрагидропиранила, 3-(3,6-дигидро-2H-пиранила), 2N-6-окса-9-азаспиро[4.5]деканила, 2N-6-окса-2,9-дiazаспиро[4.5]деканила, 9-(окса-9-азаспиро[4.5]деканила) и 2-(3-окса-1-азаспиро[4.4]нон-1-енила).


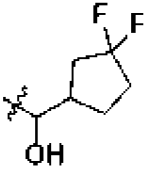
115. Соединение по п. 114, где  $R^3$  выбран из  $C_{1-8}$  алкила (например, метила, неопентила, 4,4-диметилпентила, 3-метилбутила или 3,3-диметилбутила),  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутокси, неопентилокси или трет-бутокси),  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, трифторметокси), и  $-C(O)-R^7$ .



117. Соединение по любому из пп. 1-86, где  $Su^1$  представляет собой гетероарил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ .

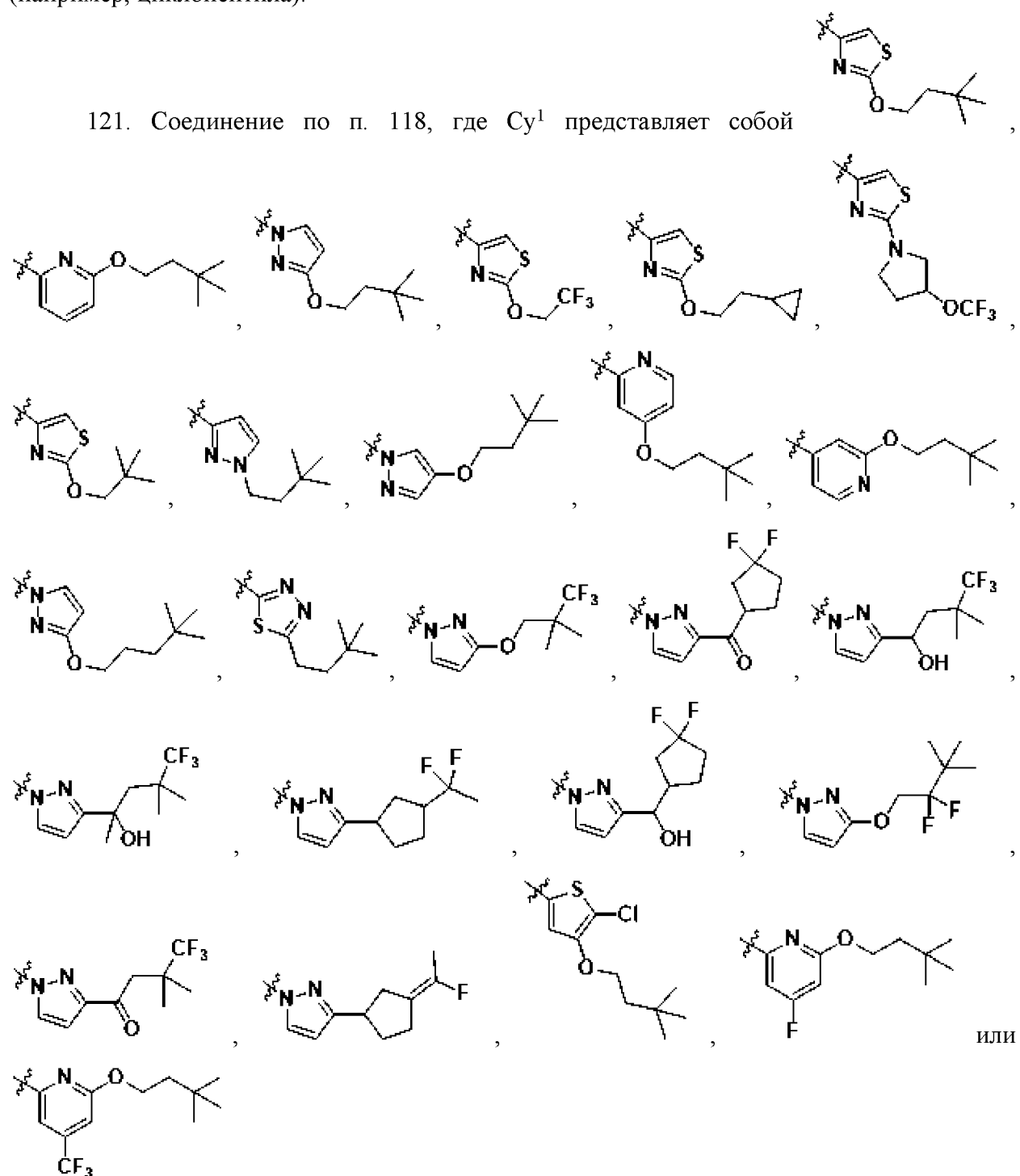
118. Соединение по п. 117, где гетероарил выбран из 4-тиазолила, 2-пиридинила, 4-пиридинила, 1-пиразолила, 3-пиразолила, 2-тиофенила, 4-пиразолила и 2-(1,3,4-тиадиазолила).

119. Соединение по п. 118, где  $R^3$  выбран из галогена (например, фтора, хлора),  $C_{1-8}$  алкила (например, 3,3-диметилбутила),  $C_{1-8}$  галогеналкила (например, трифторметила, 1,1-дифторэтила, 4,4,4-трифторо-3,3-диметилбутила или 5,5,5-трифторо-4,4-диметилпентан-2-ила),  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметилбутокс, неопентилокси или 4,4-диметилпентилокси),  $C_{1-8}$  галогеналкокси (например, 2,2,2-трифторэтокс, 3,3,3-трифторо-2,2-диметилпропокс и 2,2-дифторо-3,3-диметилбутокс),  $C_{3-9}$  циклоалкила (например, циклогексила), гетероциклоалкила (например, N-пирролидинила),  $C_{1-4}$  алкил- $C_{3-9}$

циклоалкила,  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{3-9}$  циклоалкила, , , и  $-C(O)R^7$ .

120. Соединение по п. 119, где  $R^3$  замещен по меньшей мере одним  $R^7$  выбранным из галогена (например, фтора), гидроксила,  $C_{1-5}$  галогеналкила (например, 1,1-

дифтороэтила),  $C_{1-5}$  галогеналкокси (например, трифторметокси), и  $C_{3-7}$  циклоалкила (например, циклопентила).



122. Соединение по любому из пп. 1-86, где  $Su^1$  представляет собой циклоалкил замещенный 0-3 заместителями  $R^3$ .

123. Соединение по п. 122, где циклоалкил представляет собой циклогексил или циклопентил, и  $R^3$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкокси (например, 3,3-диметибутокси).



125. Соединение по п. 1, где



$R^1$  представляет собой водород;

X представляет собой 5-6 членный арил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^2$ ;

$Sy^1$  представляет собой 5-6 членный арил, 4-10 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил, каждый из которых является замещенным 0-3 заместителями  $R^3$ ;

$Sy^2$  представляет собой 5-6 членный арил, который является замещенным 1-3 заместителями  $R^4$ ;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой галоген,  $-NH_2$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-8}$  галогеналкокси, 5-6 членный гетероарил,  $-N(R^a)(R^5)$ ,  $-N(R^a)C(O)-R^5$ ,  $-SO-R^5$  или  $-SO_2-R^5$ ;

каждый  $R^3$  представляет собой независимо галоген,  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{1-8}$  алкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси, или 4-10 членный гетероциклоалкил, где каждый  $C_{3-9}$  циклоалкил,  $C_{3-9}$  циклоалкокси,  $C_{1-8}$  галогеналкокси,  $C_{1-8}$  алкокси, и 4-10 членный гетероциклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^7$ ;

каждый  $R^4$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси, или  $C_{1-6}$  галогеналкил;

каждый  $R^5$  представляет собой независимо  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{3-9}$  циклоалкил, гидроксил, или  $-CO_2H$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил, или  $C_{3-9}$  циклоалкил является дополнительно замещенным 0-3 заместителями  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой галоген, гидроксил,  $C_{1-6}$  алкил,  $-CO_2H$  или  $-CO_2-(C_{1-4}$  алкил);

каждый  $R^7$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкокси,  $C_{3-7}$  циклоалкил, и гидроксил; и

каждый  $R^a$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

126. Соединение, выбранное из любого соединения, приведенного в Таблице 1.

127. Соединение, выбранное из любого соединения, приведенного в Таблице 2.

128. Соединение по любому из пп. 1-127, отличающееся тем, что соединение представляет собой корректор CFTR.

129. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-128 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

130. Фармацевтическая композиция по п. 129, дополнительно содержащая одно или несколько терапевтических средств CFTR.

131. Способ лечения недостаточной активности CFTR в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-128.

132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что контакт с клеткой происходит у субъекта, нуждающегося в этом, что позволяет лечить CFTR-опосредованное состояние и/или заболевание.

133. Способ по п. 132, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из муковисцидоза, астмы, COPD, вызванной курением, хронического бронхита, риносинусита, запора, панкреатита, недостаточности поджелудочной железы, мужского бесплодия, вызванного врожденным двусторонним отсутствием семявыводящих протоков

(CBAVD), легкого заболевания легких, идиопатического панкреатита, аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA), врожденной пневмонии, мальабсорбции кишечника, глютеновой болезни, полипоза носа, нетуберкулезной микобактериальной инфекции, панкреатической стеатореи, атрезии кишечника, заболевания печени, наследственной эмфиземы, наследственного гемохроматоза, дефицита коагуляции-фибринолиза, дефицита протеина С, наследственного ангионевротического отека I типа, дефицита процессинга липидов, семейной гиперхолестеринемии, хиломикронемии I типа, абеталипопротеинемии, лизосомальных болезней накопления, I-клеточной болезни/псевдо-Гурлера, мукополисахаридозов, Сандхоффа/Тя-Сакса, Криглера-Найяра II типа, полиэндокринопатии/гиперинсулемии, сахарного диабета, карликовости Ларона, дефицита миеопероксидазы, первичного гипопаратиреоза, меланомы, гликаноза CDG I типа, врожденного гипертиреоза, несовершенного остеогенеза, наследственной гипофибриногенемии, дефицита АСТ, несахарного диабета (DI), нейрофизарного DI, непрогенного DI, синдрома Шарко-Мари Тута, болезни Перлизеуса-Мерцбахера, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Пика, некоторых полиглутаминовых неврологических расстройств, Хантингтона, спиноцеребуллярной атаксии I типа, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, дентаторубальной паллидолузии, миотонической дистрофии, губчатой энцефалопатии, наследственной болезни Крейтцфельдта-Якоба, болезни Фабри, синдрома Штрауслера-Шейнкера, COPD, болезни сухого глаза, болезни Шегрена, остеопороза, остеопении, заживления костей и роста костей, восстановления костей, регенерации костей, уменьшения резорбции костей, увеличения отложения костей, синдрома Горхэма, хлоридных каналопатий, врожденной миотонии, синдрома Барттера III типа, болезни Дента, гиперэксплексии, эпилепсии, гиперэксплексии, лизосомной болезни накопления, синдрома Ангельмана, первичной цилиарной дискинезии (PCD), PCD с situs inversus, PCD без situs inversus и цилиарной аплазии.

134. Способ по п. 132 или 133, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из муковисцидоза, врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (CBAVD), острого, рецидивирующего или хронического панкреатита, диссеминированной бронхоэктазы, астмы, аллергического аспергиллеза легких, врожденной пневмонии, кишечной мальабсорбции, глютеновой болезни, полипоза носа, нетуберкулезной микобактериальной инфекции, панкреатической стеатореи, атрезии кишечника, хронической обструктивной болезни легких (COPD), хронического риносинусита, болезни сухого глаза, дефицита протеина С, абеталипопротеинемии, лизосомной болезни накопления, хиломикронемии I типа, легкой болезни легких, дефицита процессинга липидов, наследственного ангионевротического отека I типа, коагуляции-фибринолиза, наследственного гемохроматоза, метаболического синдрома, связанного с CFTR, хронического бронхита, запора, недостаточности поджелудочной железы, наследственной эмфиземы и синдрома Шегрена.

135. Способ по любому из пп. 133-134, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой кистозный фиброз.

136. Способ лечения кистозного фиброза или его симптома у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1.

137. Способ по п. 136, отличающийся тем, что субъектом является человек.

138. Способ по п. 136 или 137, отличающийся тем, что указанный субъект подвержен риску развития кистозного фиброза и указанный этап введения проводят до появления симптомов кистозного фиброза у указанного субъекта.

По доверенности