(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292021 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.17

(22) Дата подачи заявки
2021.01.29

(51) Int. Cl. ***A61K 31/427*** (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **62/967,186**
(32) **2020.01.29**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/015938**
(87) **WO 2021/155316 2021.08.05**

(71) Заявитель:
ФОГХОРН ТЕРАПЬЮТИКС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Энтони Невилл Джон, Васуани Риши Г., Миллан Дэвид Саймон, Шиллер Шон Е.Р., Уилсон Кевин Дж. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Прищепный С.В., Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены соединения, подходящие для лечения нарушений, связанных с комплексом BAF.

202292021 A1

202292021 A1

СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

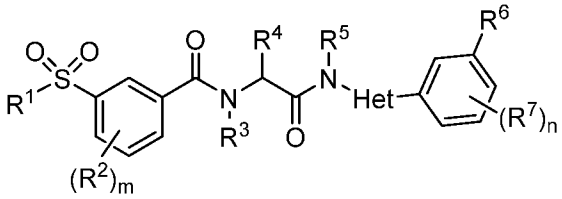
Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для модулирования комплексов BRG1- или BRM-ассоциированных факторов (BAF). В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для лечения нарушений, связанных с функцией комплекса BAF.

Регуляция хроматина важна для экспрессии генов, и АТФ-зависимое ремоделирование хроматина представляет собой механизм, посредством которого происходит такая экспрессия генов. Комплекс ремоделирования хроматина человека Switch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF), также известный как комплекс BAF, содержит две SWI2-подобные АТФазы, известные как BRG1 (Brahma-related gene-1) и BRM (Brahma). Активатор транскрипции BRG1, также известный как АТФ-зависимый ремоделер хроматина SMARCA4, кодируется геном SMARCA4 на хромосоме 19. BRG1 сверхэкспрессирован в некоторых раковых опухолях и необходим для пролиферации раковых клеток. BRM, также известный как вероятный глобальный активатор транскрипции SNF2L2 и/или АТФ-зависимый ремоделер хроматина SMARCA2, кодируется геном SMARCA2 на хромосоме 9 и, как было показано, необходим для роста опухолевых клеток в клетках, характеризующихся мутациями с потерей функции BRG1. Деактивация BRG и/или BRM приводит к последующим эффектам в клетках, включая остановку клеточного цикла и подавление опухоли.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для модулирования комплекса BAF. В некоторых вариантах реализации указанные соединения подходят для лечения нарушений, связанных с изменением комплекса BAF, например, нарушения, связанного с изменением одного или обоих белков BRG1 и BRM. Соединения согласно настоящему изобретению сами по себе или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами можно применять для лечения таких нарушений.

В одном аспекте настоящее изобретение включает соединение, имеющее структуру:



Формула I,

где m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 разветвленный алкил, или R^1 объединяется с R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, гидрокси, тиол, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно

замещенный амино, или один R^2 соединен с другим R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца;

R^3 и R^5 независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

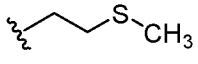
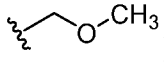
R^4 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_2-C_9 гетероарил;

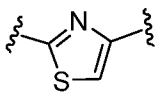
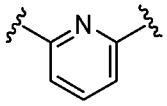
Het представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл;

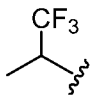
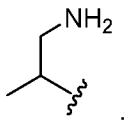
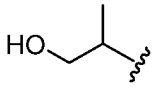
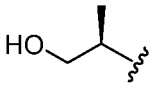
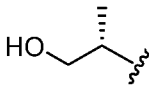
R^6 представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, карбоксил, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил; и

R^7 представляет собой циано, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил,

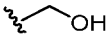
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например,  или ). В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил).

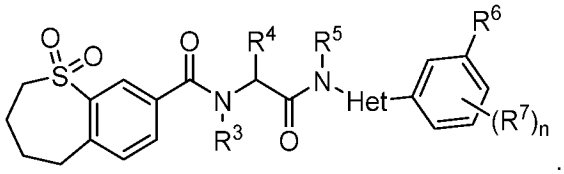
В некоторых вариантах реализации Het представляет собой  . В некоторых вариантах реализации Het представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2.

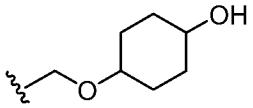
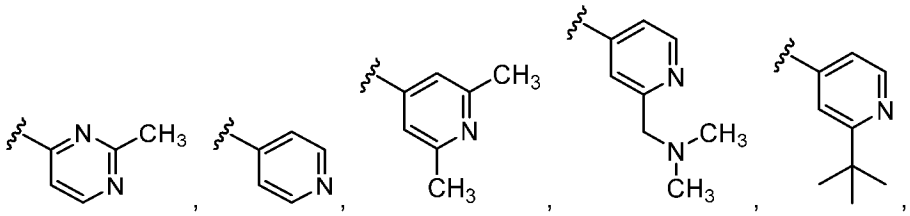
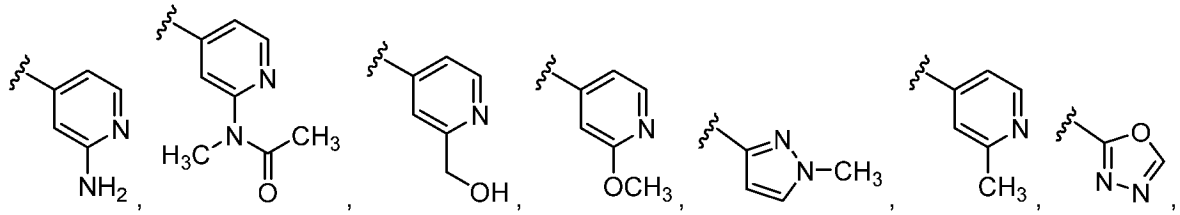
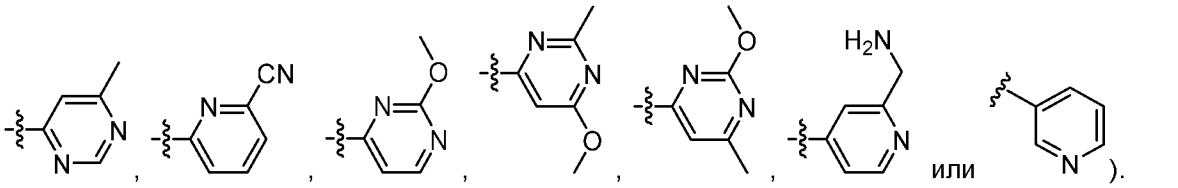
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^2 необязательно замещен C_1-C_6 алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил. В

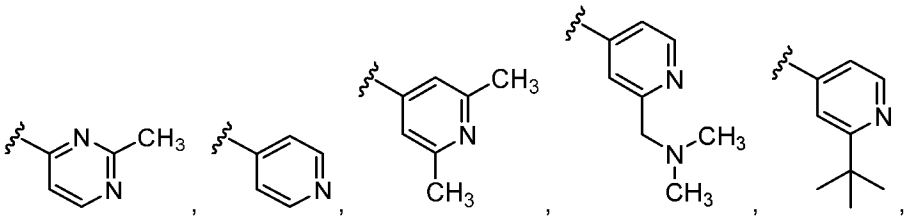
некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например, ). В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенный амино (например, $–NH_2$).

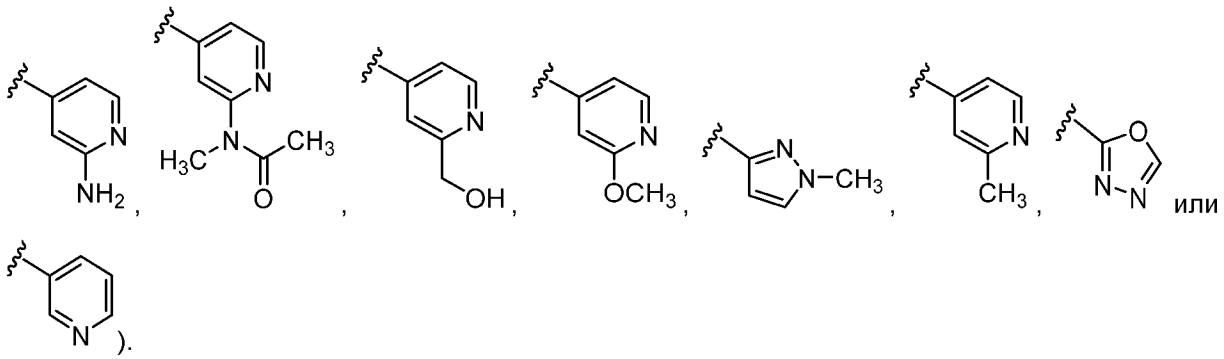
В некоторых вариантах реализации R^1 объединяется с R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца. В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру Формулы Ia:

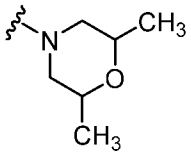
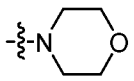
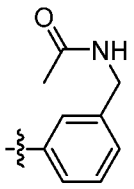


Формула Ia

В некоторых вариантах реализации n равен 0. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^7 представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например,  или ). В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой карбоксил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил (например,  ,  ,  , или).

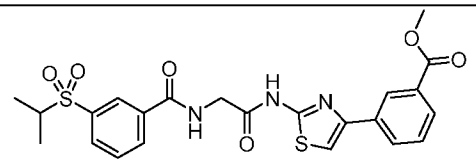
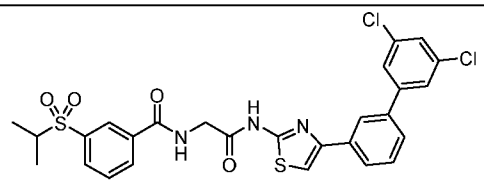
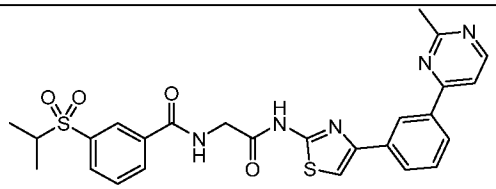
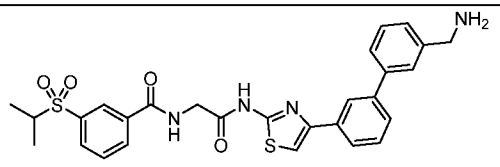
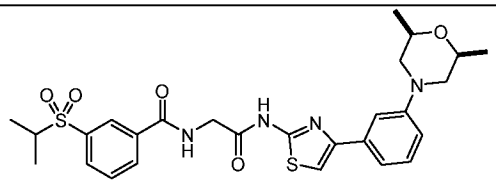
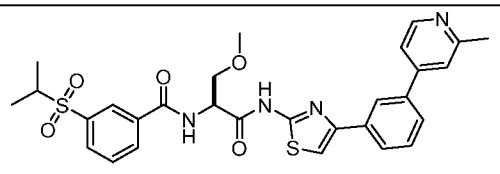
В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил (например, 

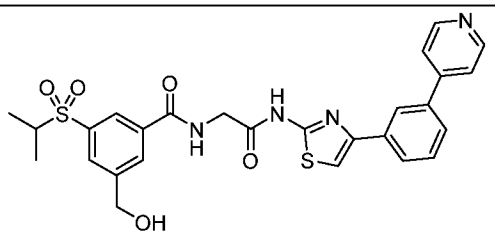
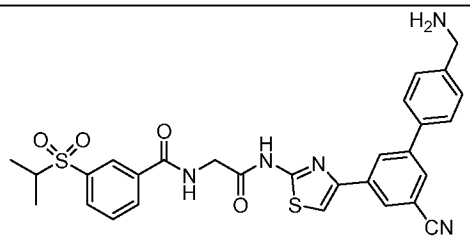
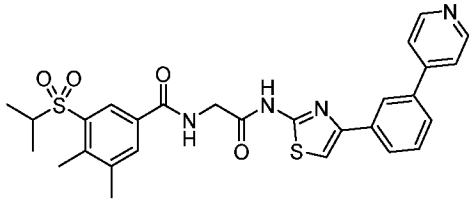
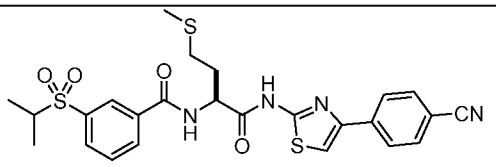
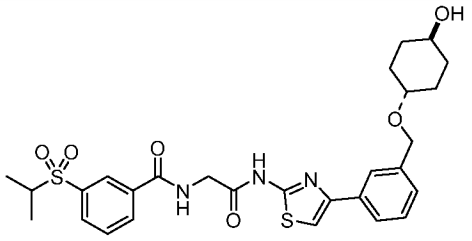
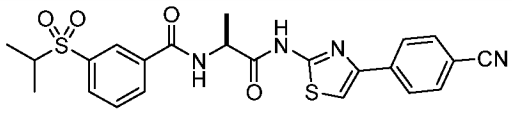
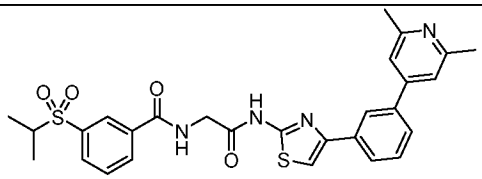
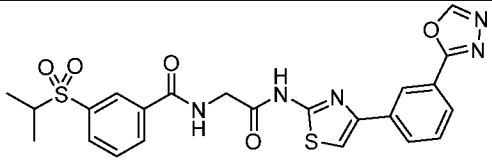
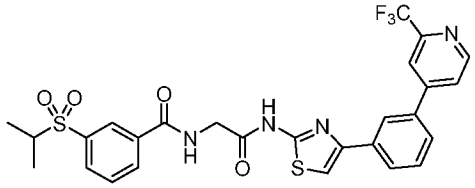
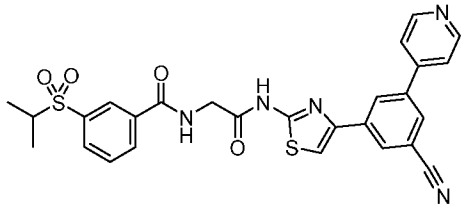
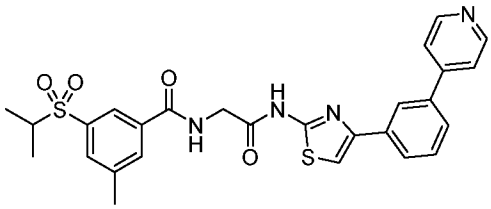
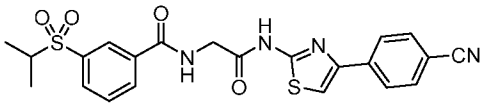
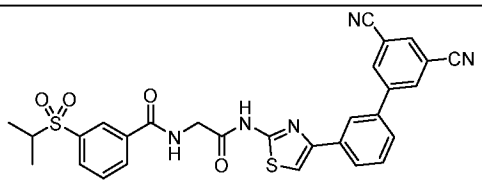
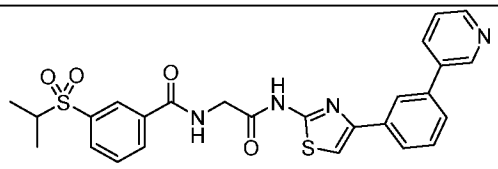
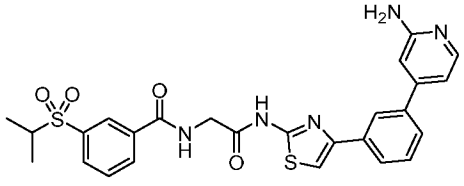
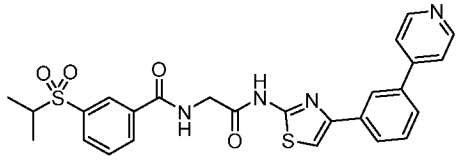


В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил (например,  или ). В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил (например, 3,5-дицианофенил, 3-гидроксиметил-5-цианофенил, 3-цианофенил, 3-гидроксиметил-5-трифторметилфенил, 3-хлорфенил, 3,5-дихлорфенил, 3-аминометилфенил,  или 4-аминометилфенил).

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 12-47 в Таблице 1a. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 110-129 в Таблице 1b.

Таблица 1a. Соединения согласно настоящему изобретению

№	Соединение	№	Соединение
12		30	
13		31	
14		32	

№	Соединение	№	Соединение
15		33	
16		34	
17		35	
18		36	
19		37	
20		38	
21		39	
22		40	

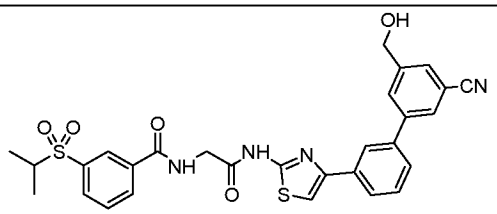
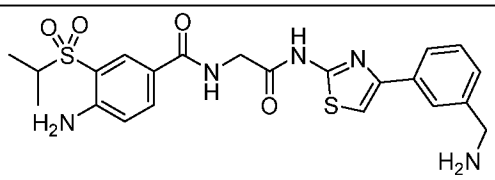
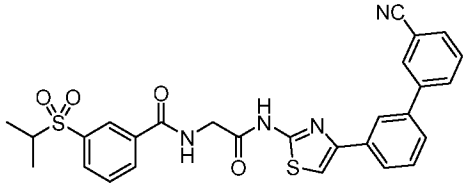
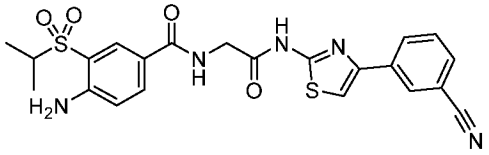
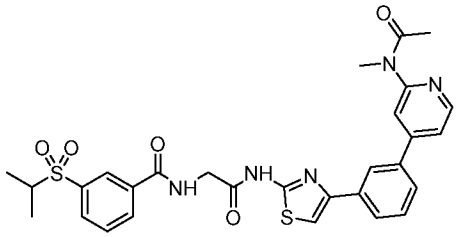
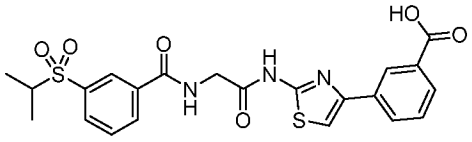
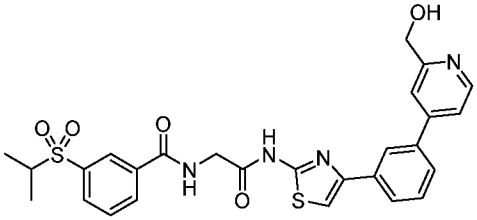
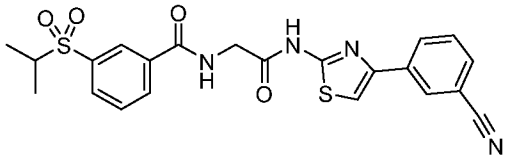
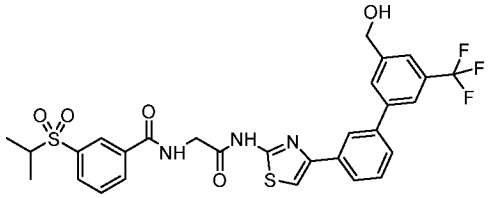
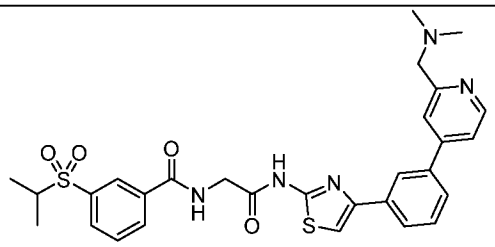
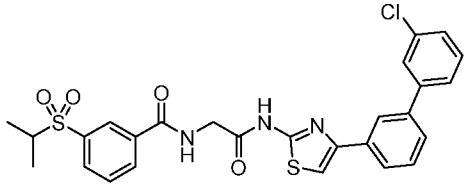
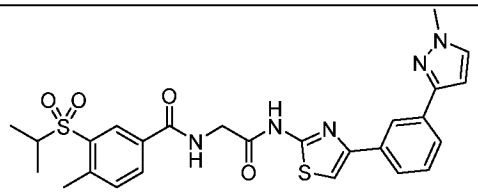
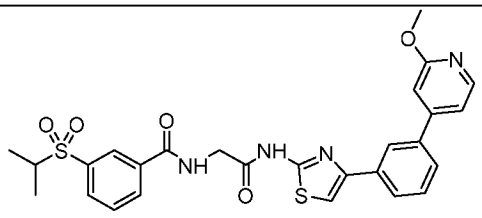
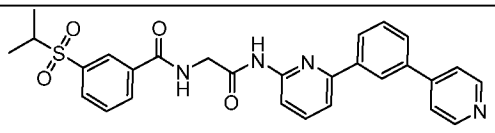
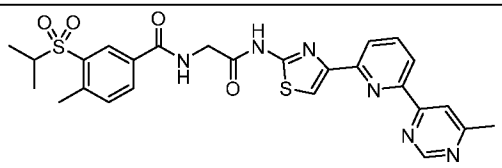
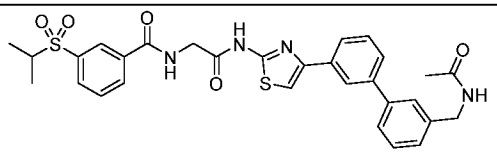
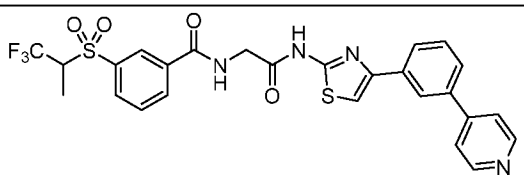
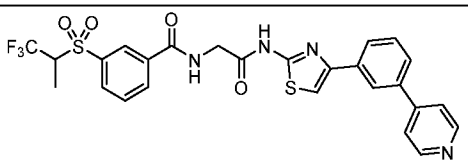
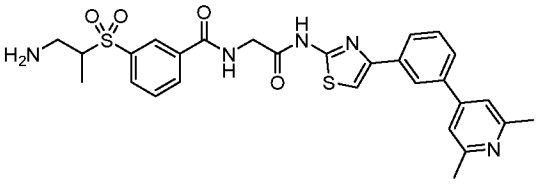
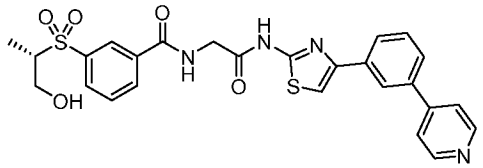
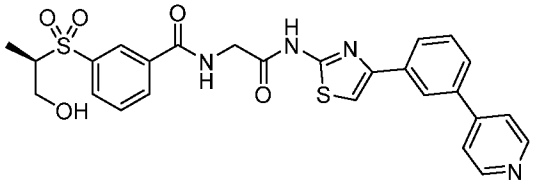
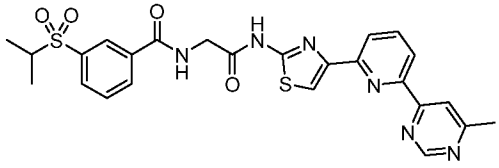
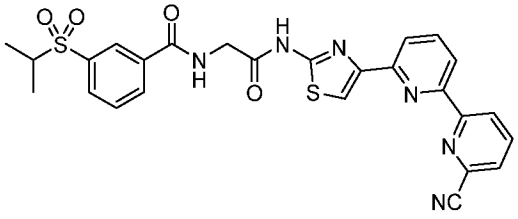
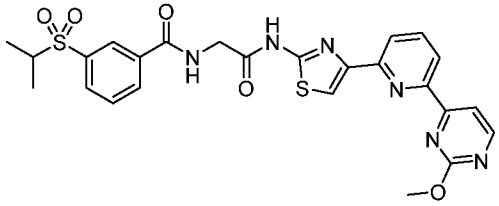
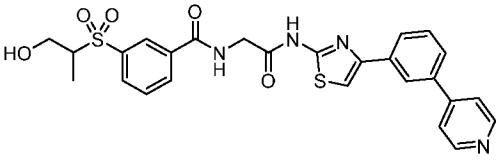
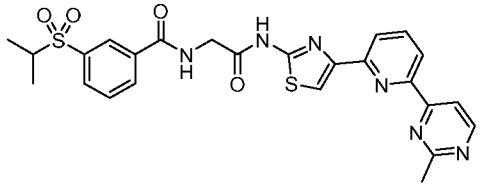
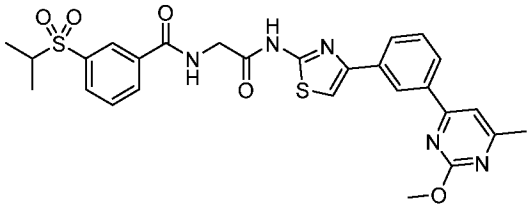
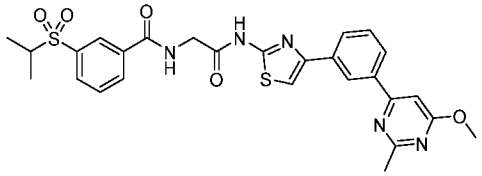
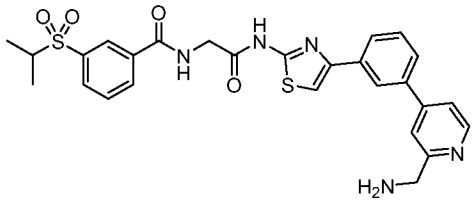
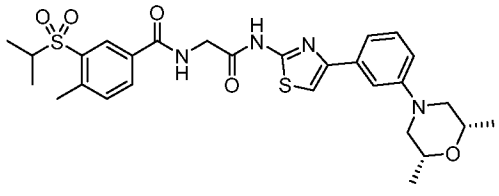
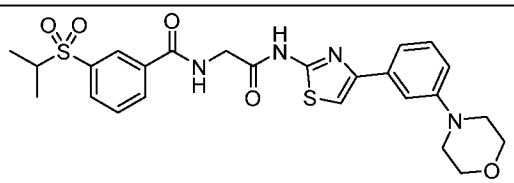
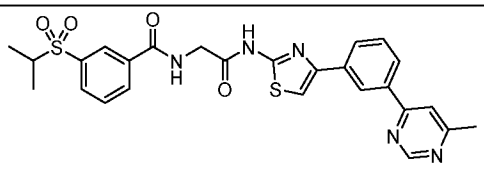
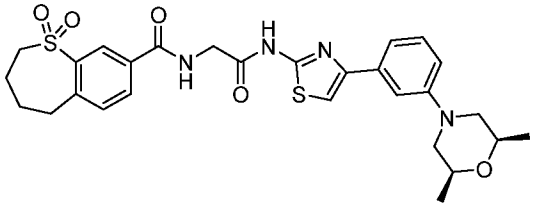
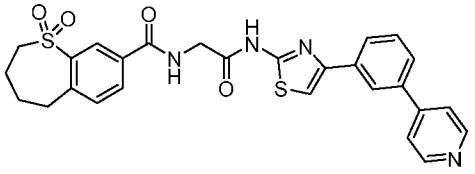
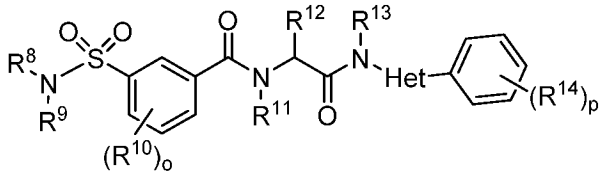
№	Соединение	№	Соединение
23		41	
24		42	
25		43	
26		44	
27		45	
28		46	
29		47	

Таблица 1b. Соединения согласно настоящему изобретению

№	Соединение	№	Соединение
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	

№	Соединение	№	Соединение
126		127	
128		129	

В одном аспекте настоящее изобретение включает соединение, имеющее структуру:



Формула II,

где n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или R^9 объединяется с R^{10} и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8-членного кольца;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{10}объединяется с R^9 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8 -членного кольца;

R^{11} и R^{13} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{12} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

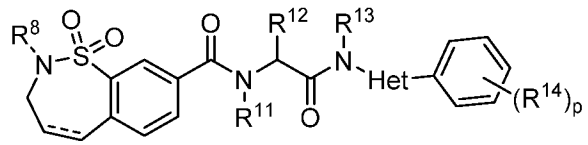
Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой необязательно замещенный амид, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, карбоксил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

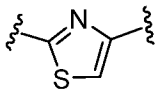
В некоторых вариантах реализации R^{11} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации o равен 0.

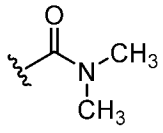
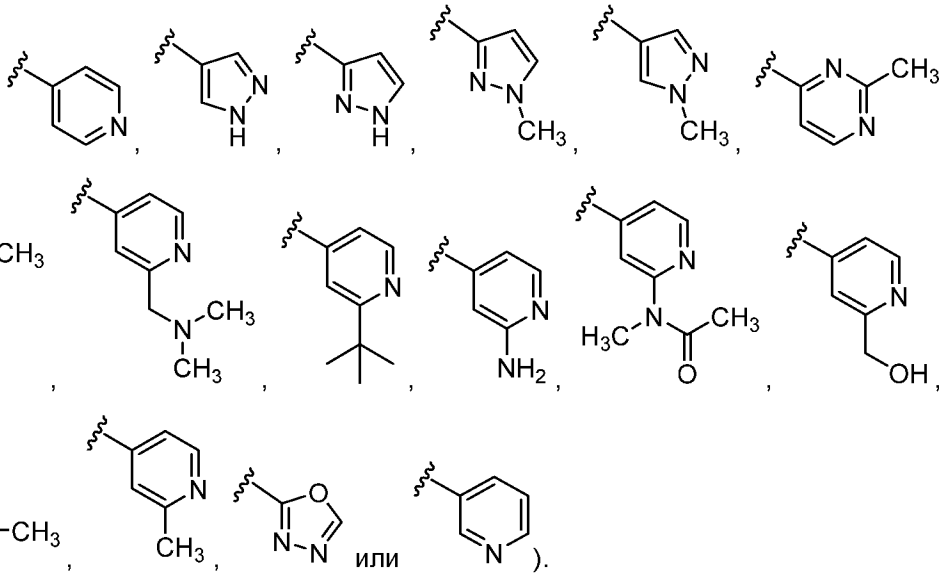
В некоторых вариантах реализации R^9 объединяется с R^{10} и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8-членного кольца. В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру Формулы IIa:



Формула IIa,

где пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь.

В некоторых вариантах реализации Het представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации p равен 1. В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой необязательно замещенный амид (например, R^{14} представляет собой ). В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой карбоксил. В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил (например, ).

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 1-11 в Таблице 2a. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 130 или 131 в Таблице 2b.

Таблица 2a. Соединения согласно настоящему изобретению

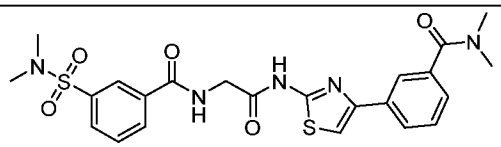
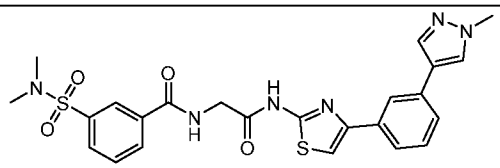
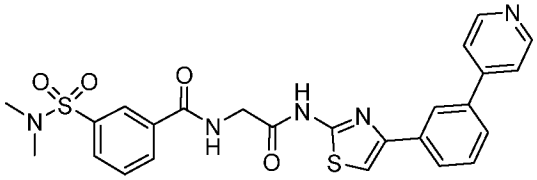
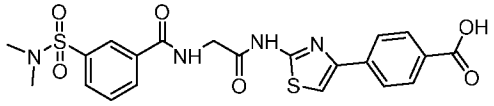
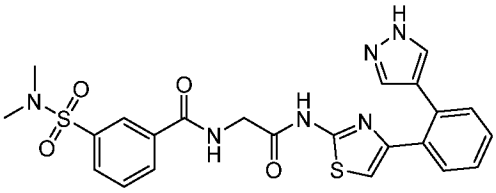
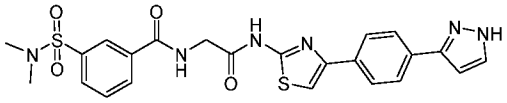
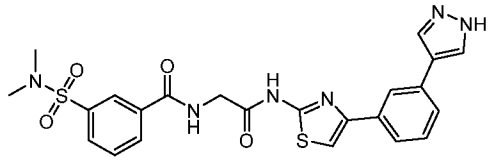
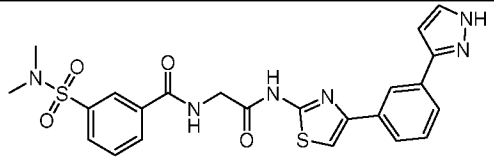
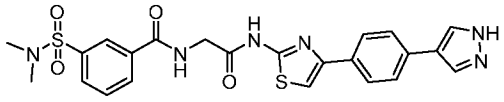
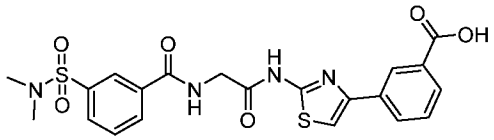
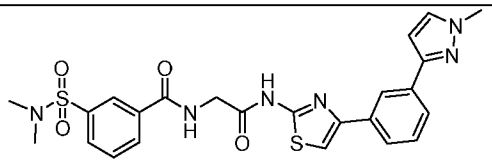
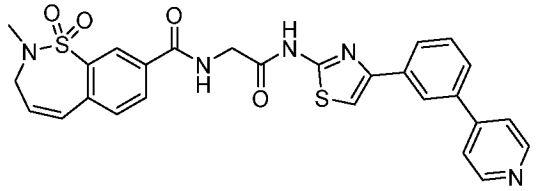
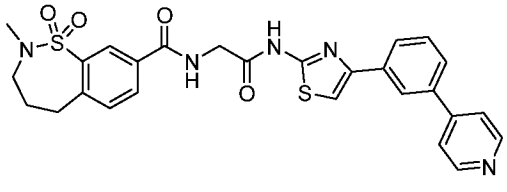
№	Соединение	№	Соединение
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6			

Таблица 2b. Соединения согласно настоящему изобретению

№	Соединение	№	Соединение
130		131	

В одном аспекте настоящее изобретение включает соединение, имеющее структуру:



Формула IIIa,

где E представляет собой водород, гидрокси, амино, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, необязательно замещенный C_1-C_6

аминоалкил, необязательно замещенный силил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил;

D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил;

R^{19} и R^{21} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

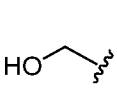
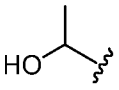
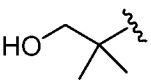
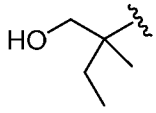
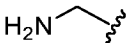
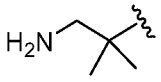
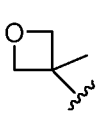
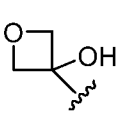
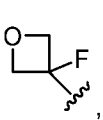
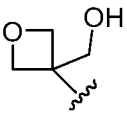
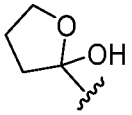
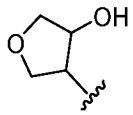
каждый R^{20} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или две группы R^{20} объединяются с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

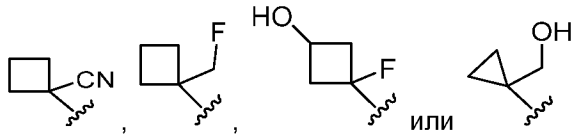
Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил;

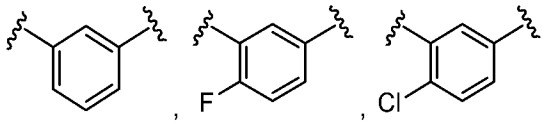
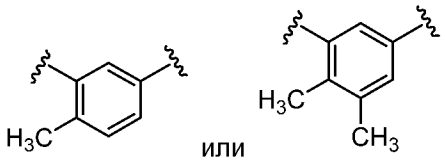
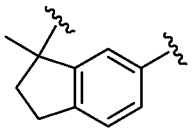
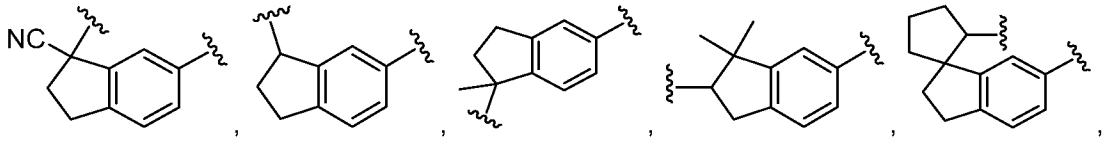
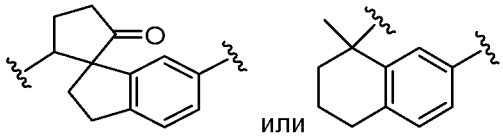
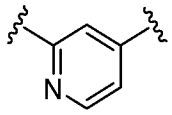
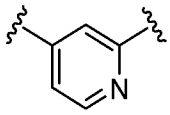
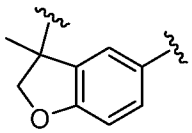
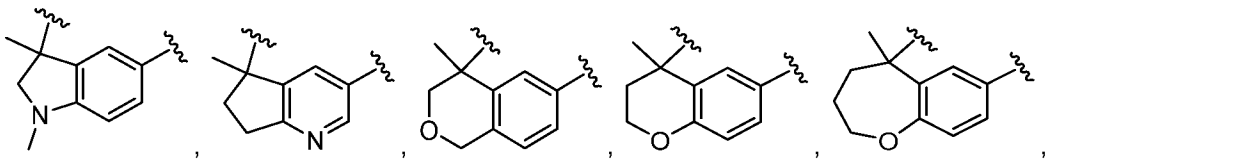
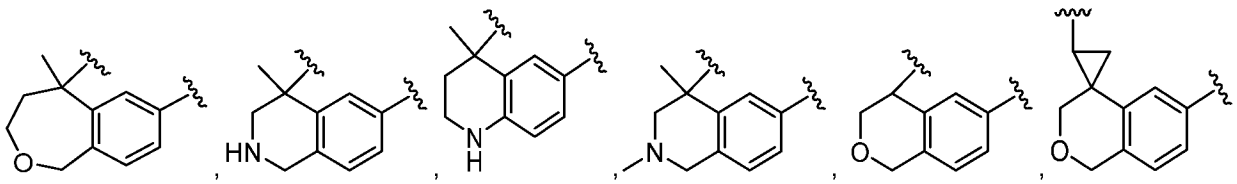
A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

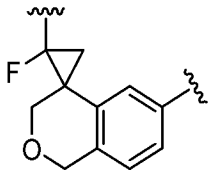
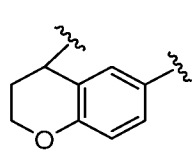
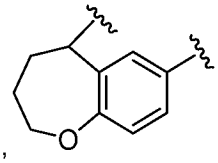
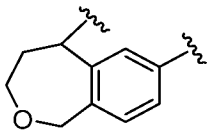
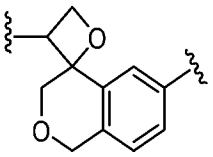
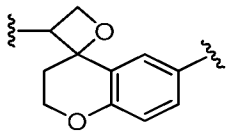
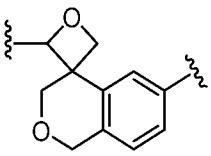
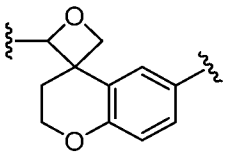
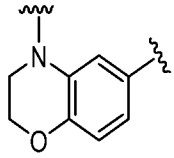
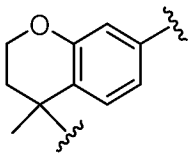
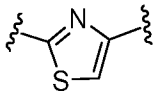
R^{23} независимо представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6 -C_{10} арил, или R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации E представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации E представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах реализации E представляет собой амино, т.е. $-NH_2$. В некоторых вариантах реализации E представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации E представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, трет-бутил. В некоторых вариантах реализации E представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, например,  ,  ,  ,  . В некоторых вариантах реализации E представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил, например,  или  . В некоторых вариантах реализации E представляет собой необязательно замещенный силил, например, триметилсилил. В некоторых вариантах реализации E представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, например,  ,  ,  ,  ,  или  . В

некоторых вариантах реализации E представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, например,  .

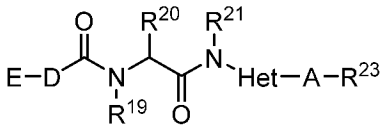
В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил. В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} моноциклический арил, например,  ,  или . В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} полициклический арил, например,  ,  ,  или . В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил. В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 моноциклический гетероарил, например,  или  . В некоторых вариантах реализации D представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 полициклический гетероарил, например,  ,  ,  .

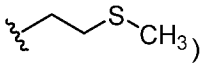









или



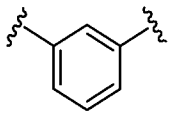
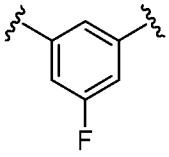
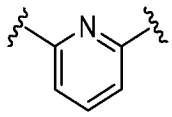
В некоторых вариантах реализации Het представляет собой .

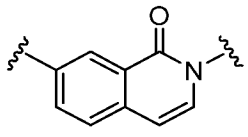
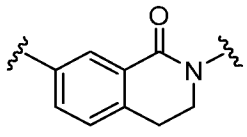
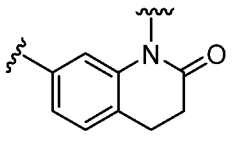
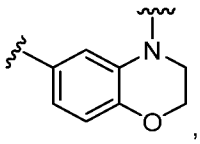
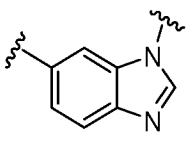
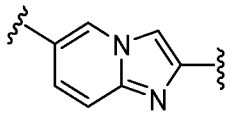
В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один R^{20} представляет собой водород (предпочтительно оба R^{20} представляют собой водород).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IIIa) представляет собой соединение следующей структуры:

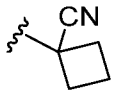
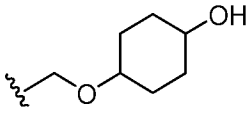
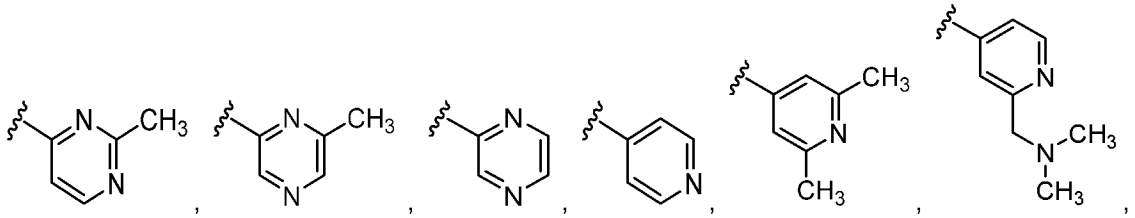
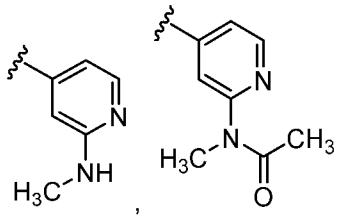
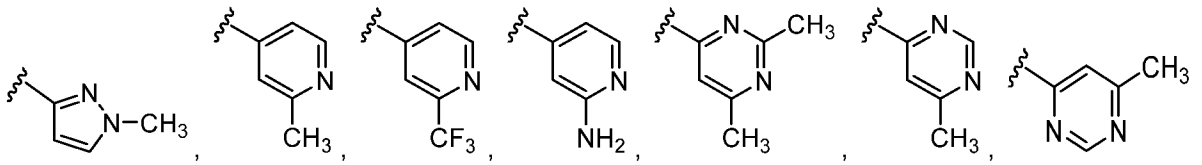
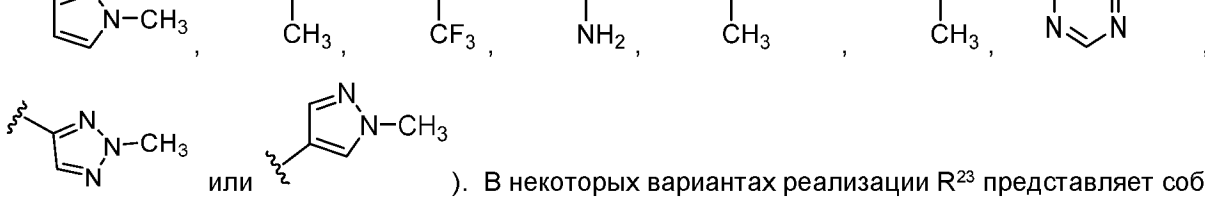
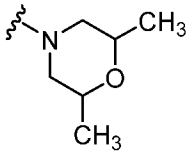
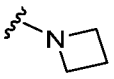
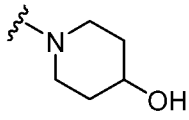


В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например, ). В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации r равен 0.

В некоторых вариантах реализации A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, например,  или  . В некоторых вариантах реализации A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} гетероарил, например,  ,

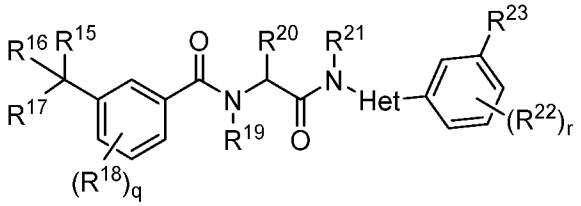





или


В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, например, метил. В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил,

например,  . В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например, ). В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил (например,  ,  ,  ,  , , или). В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил (например,  ,  или ). В некоторых вариантах реализации R^{23} необязательно представляет собой замещенный C_6-C_{10} арил (например, 3,5-дицианофенил, 3-гидроксиметил-5-трифторметилфенил, 3-хлорфенил, 3-цианофенил, 3,5-дихлорфенил, 3-аминометилфенил или 3-гидроксиметил-5-цианофенил).

В некоторых вариантах реализации r равен 0. В некоторых вариантах реализации R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

В одном аспекте настоящее изобретение включает соединение, имеющее структуру:

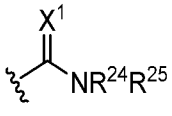


Формула III,

где q и r независимо равны 0, 1, 2, 3 или 4;

R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или галоген, или R^{15} объединяется с R^{17} и атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 перфторалкил, или R^{16} объединяется с R^{18} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила, или R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{17} представляет собой циано, необязательно замещенный амино, гидрокси, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 -C_6 гидроксиалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил или  , или R^{17} объединяется с R^{18} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

X^1 представляет собой O или –N-OH;

каждый R^{18} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила, или R^{18} объединяется с R^{17} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{19}, R^{21}, R^{24} и R^{25} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{20} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

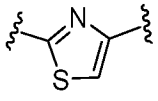
каждый R^{22} независимо представляет собой гидрокси, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{22} объединяется с R^{23} и

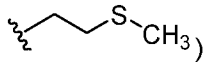
атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{23} независимо представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, или R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

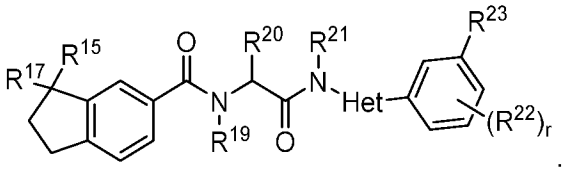
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации r равен 0 или 1. В некоторых вариантах реализации R^{19} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{21} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации Het представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например, ). В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации q равен 0. В некоторых вариантах реализации q равен 1. В некоторых вариантах реализации q равен 2. В некоторых вариантах реализации каждый R^{18} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил или этил). В некоторых вариантах реализации R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

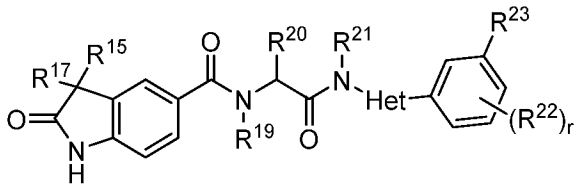
В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:



.

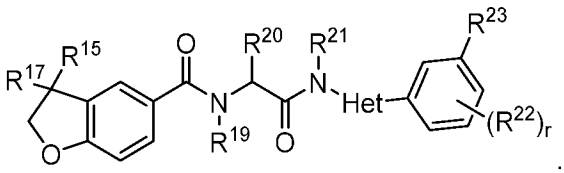
В некоторых вариантах реализации R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:

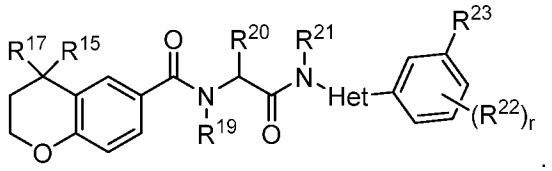


.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:

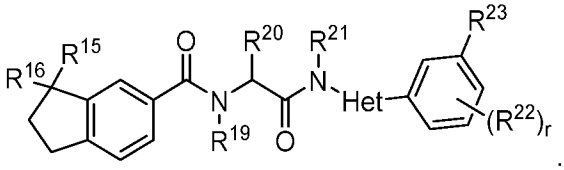


В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:



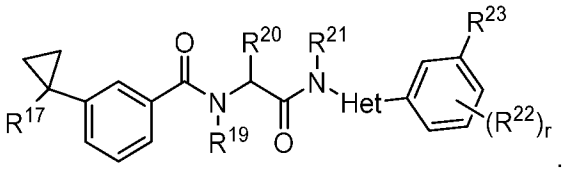
В некоторых вариантах реализации R^{18} объединяется с R^{17} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:



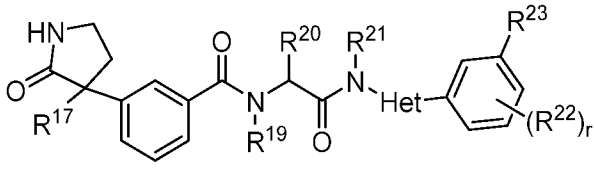
В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил или этил). В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 перфторалкил (например, трифторметил). В некоторых вариантах реализации R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила. В некоторых вариантах реализации R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:

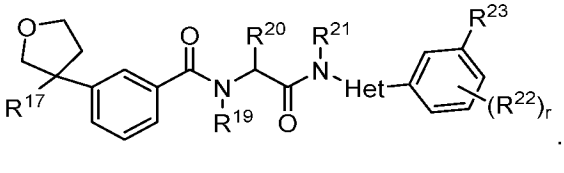


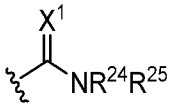
В некоторых вариантах реализации R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

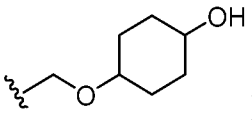
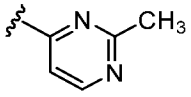
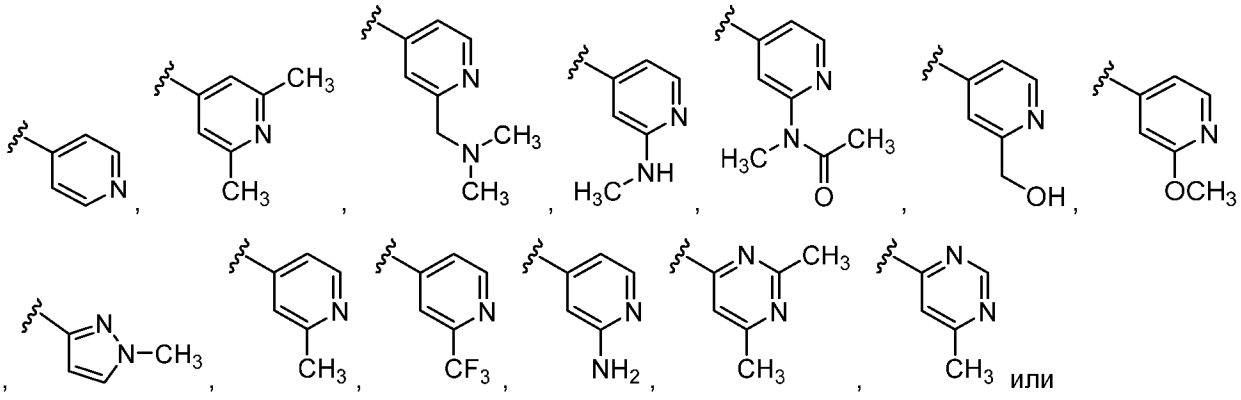
В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:



В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:

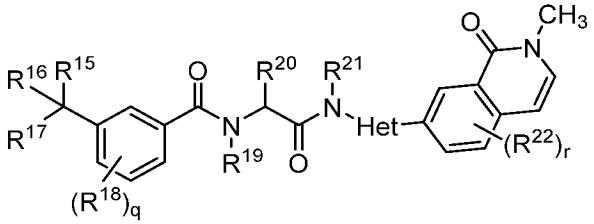


В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой необязательно замещенный амино (например, $–NH_2$). В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой гидрокси. В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (например, метил, этил или изопропил). В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил (например, $–CH_2OH$). В некоторых вариантах реализации R^{17} необязательно представляет собой замещенный C_1-C_6 аминоалкил (например, $–CH_2NH_2$). В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой  . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой –N-OH.

В некоторых вариантах реализации R^{24} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{25} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил (например, ). В некоторых вариантах реализации R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил (например,  ,  ,

В некоторых вариантах реализации r равен 0. В некоторых вариантах реализации R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

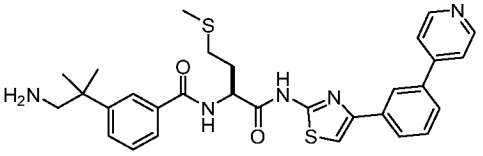
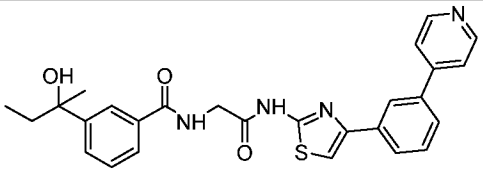
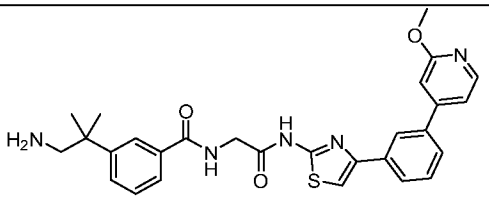
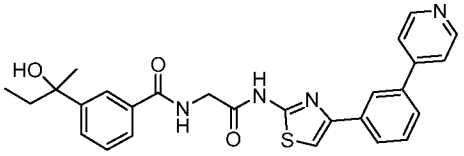
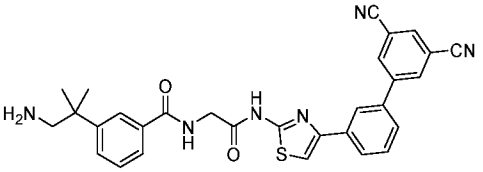
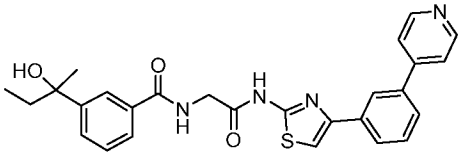
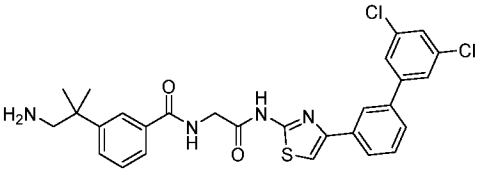
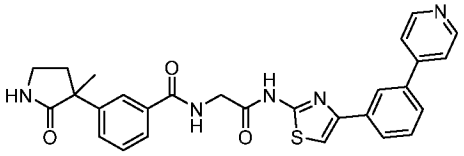
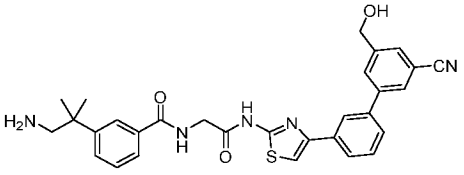
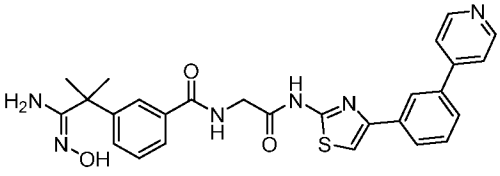
В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру:

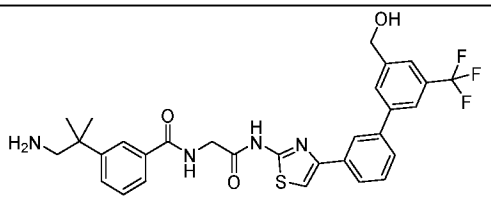
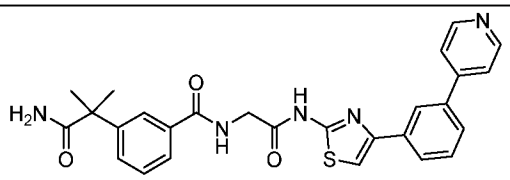
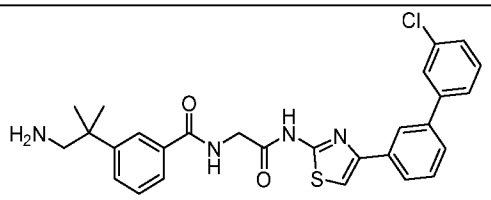
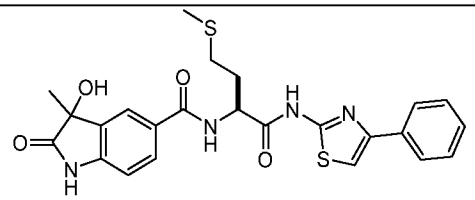
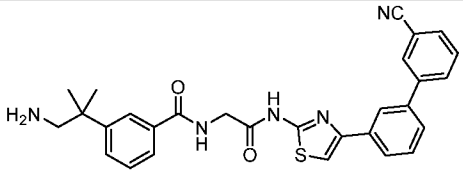
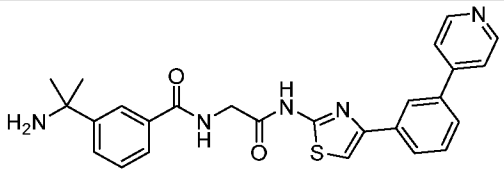
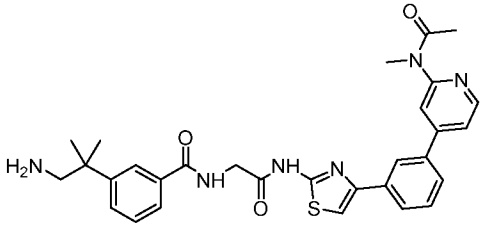
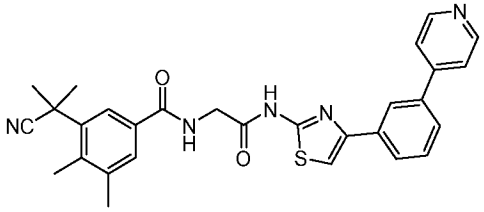
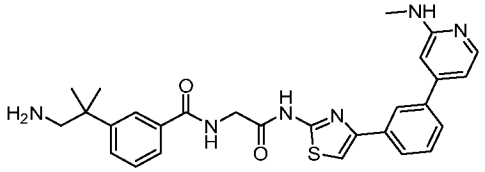
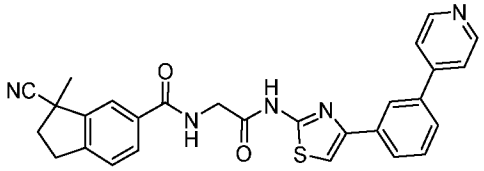
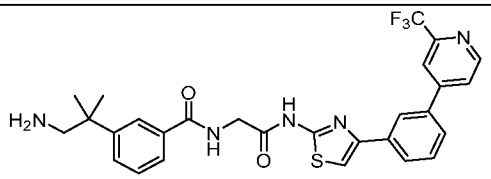
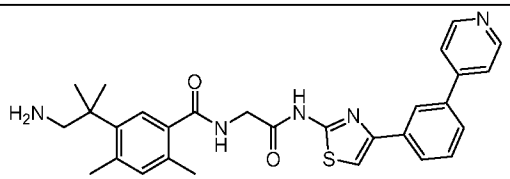
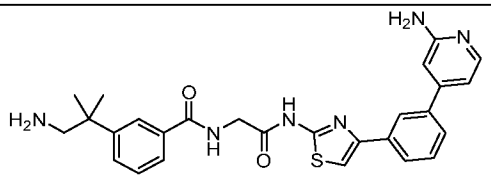
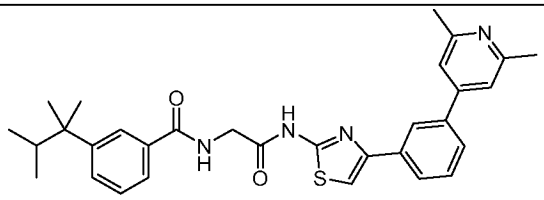
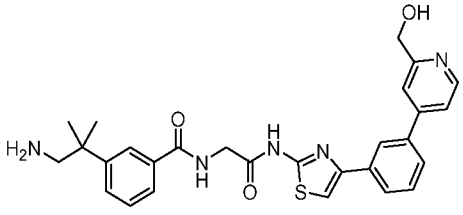
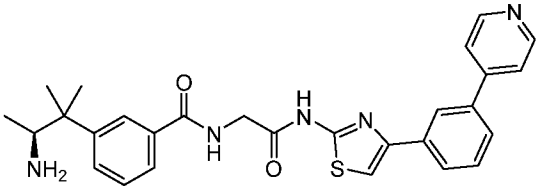


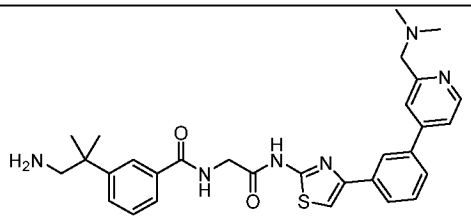
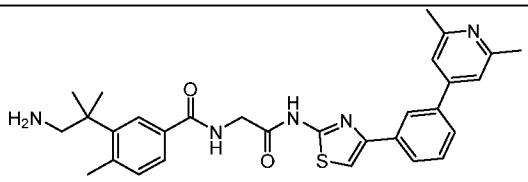
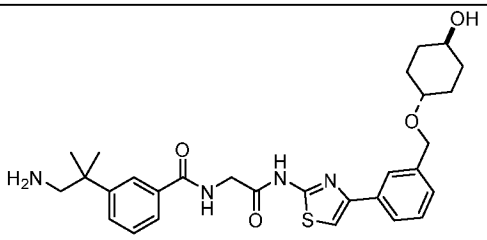
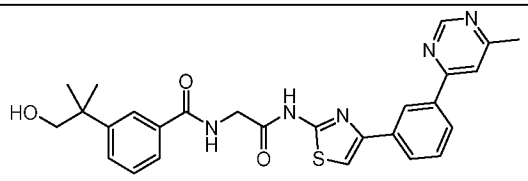
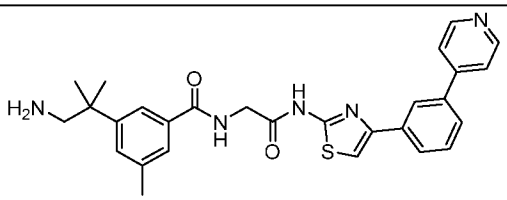
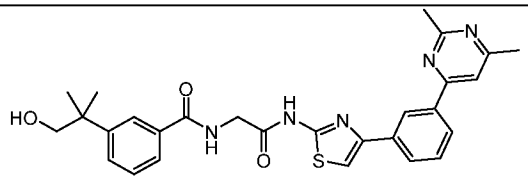
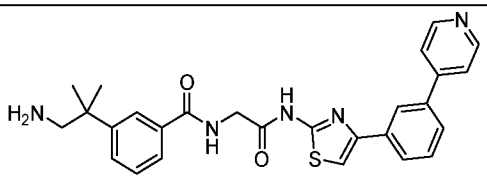
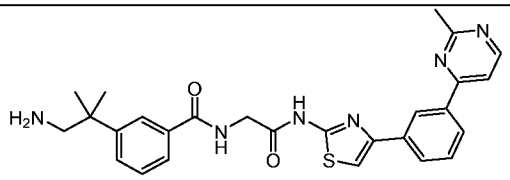
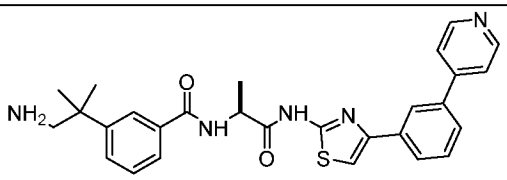
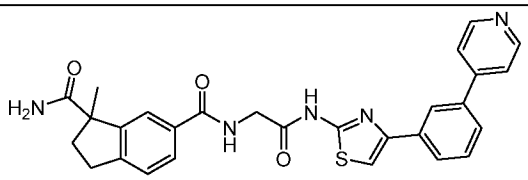
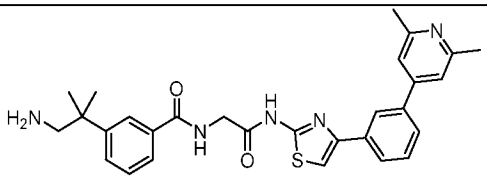
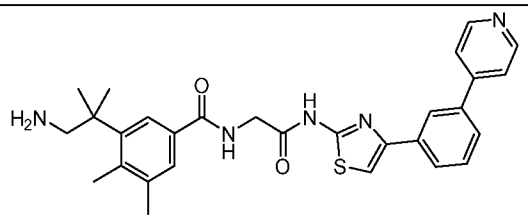
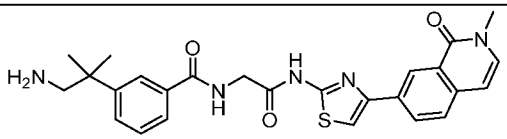
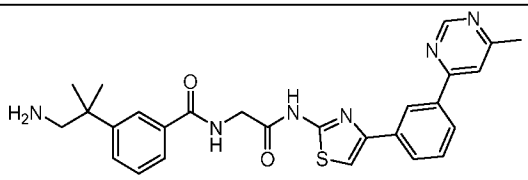
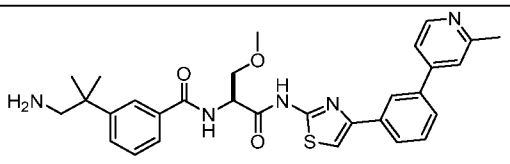
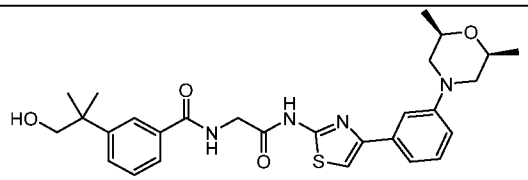
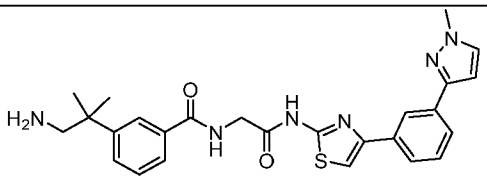
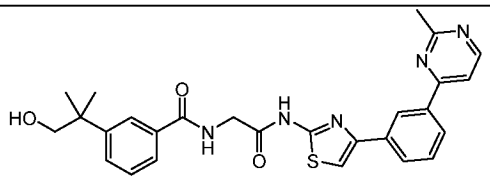
.

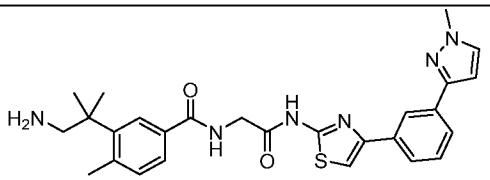
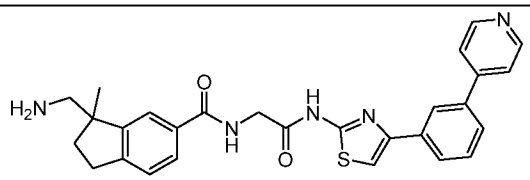
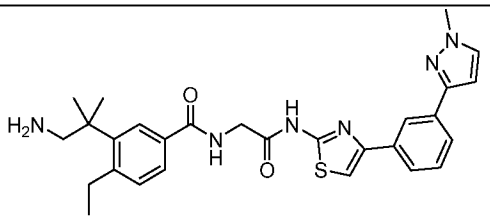
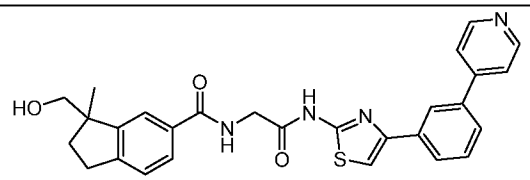
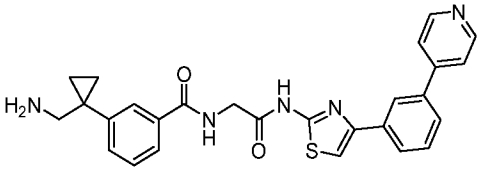
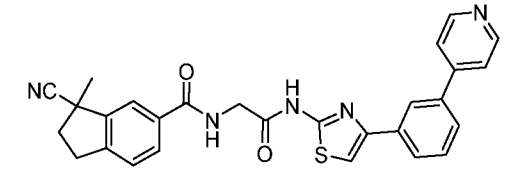
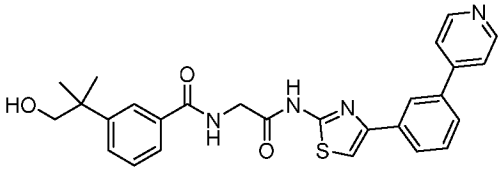
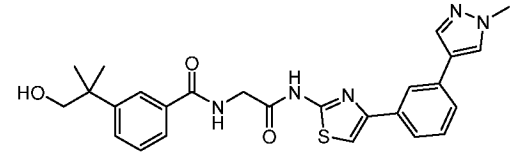
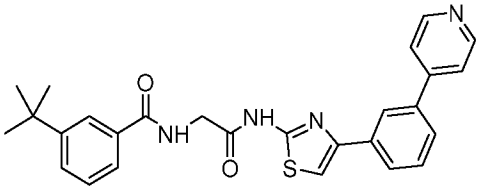
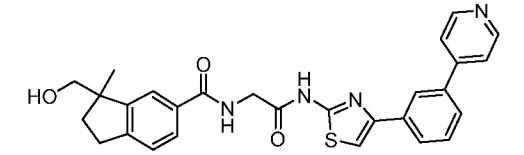
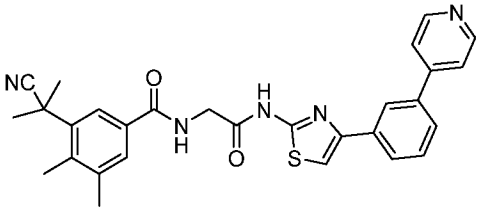
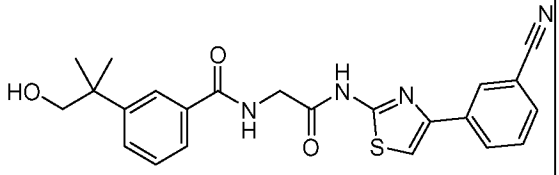
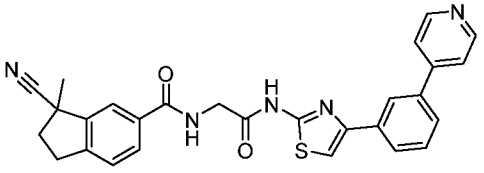
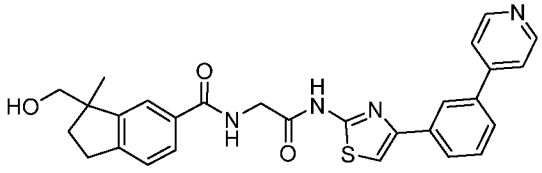
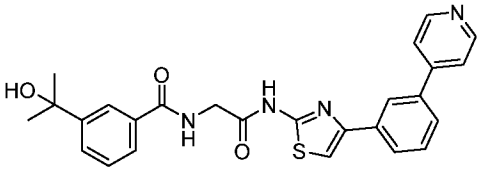
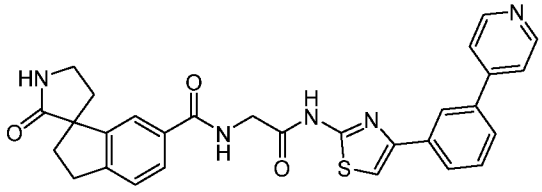
В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 48-109 в Таблице 3a. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 132-268 в Таблице 3b. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой любое из соединений 269-444 в Таблице 3c.

Таблица 3a. Соединения согласно настоящему изобретению

№	Соединение	№	Соединение
48		79	
49		80	 Энантиомер-1
50		81	 Энантиомер-2
51		82	
52		83	

№	Соединение	№	Соединение
53		84	
54		85	
55		86	
56		87	
57		88	 Энантиомер-1
58		89	
59		90	
60		91	

№	Соединение	№	Соединение
61		92	
62		93	
63		94	
64		95	
65		96	
66		97	
67		98	
68		99	
69		100	

№	Соединение	№	Соединение
70		101	
71		102	
72		103	 Энантиомер-2
73		104	
74		105	 Энантиомер-1
75		106	
76		107	 Энантиомер-2
77		108	

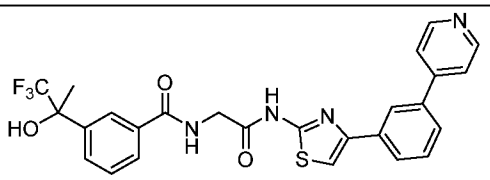
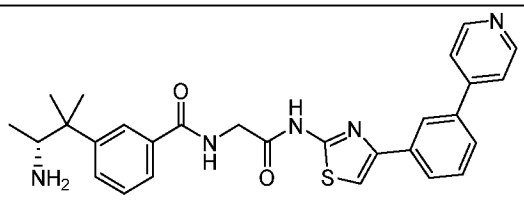
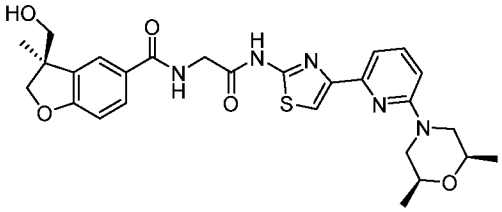
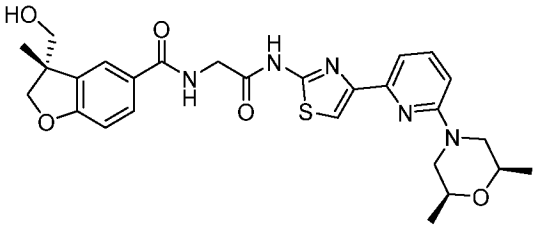
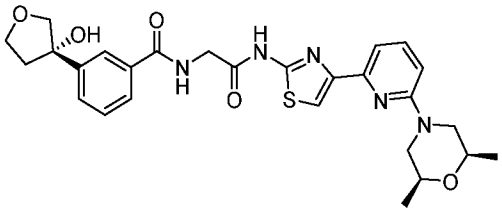
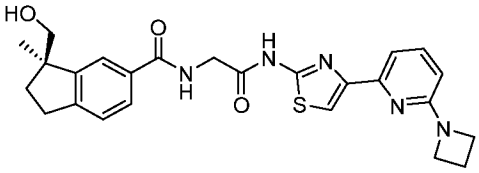
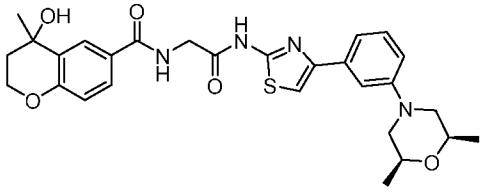
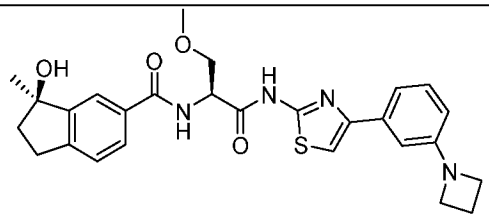
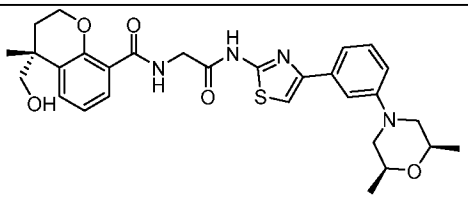
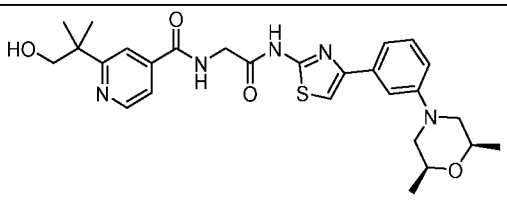
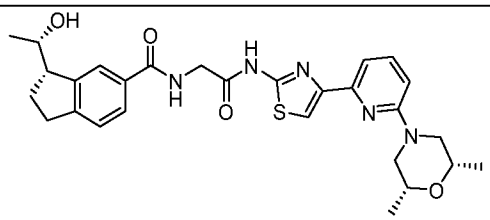
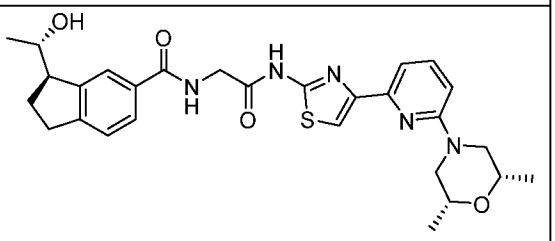
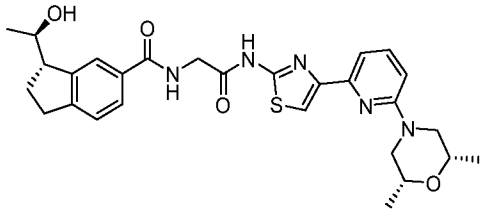
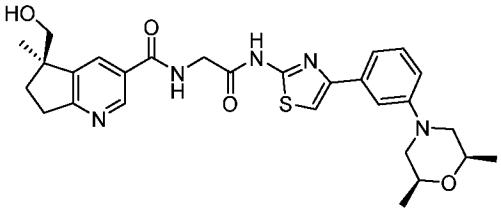
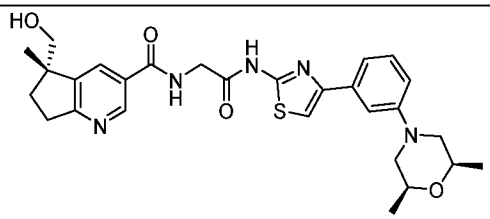
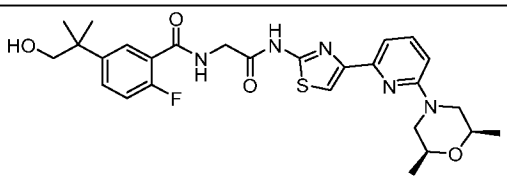
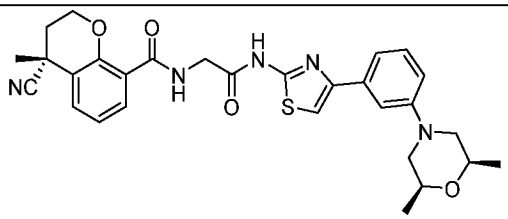
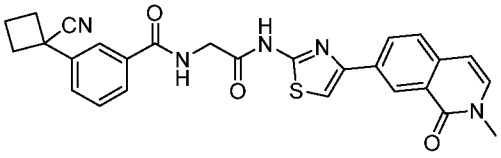
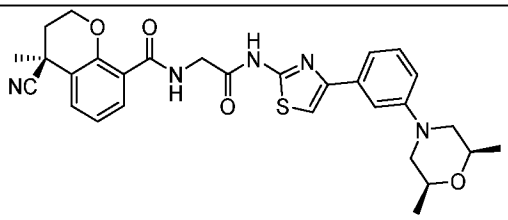
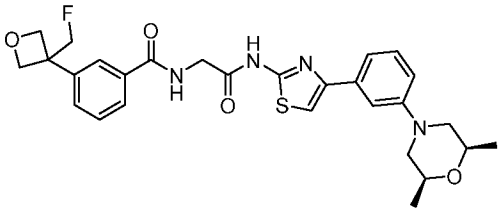
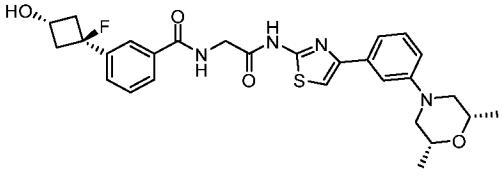
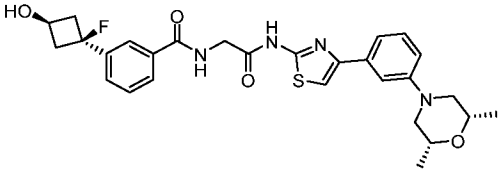
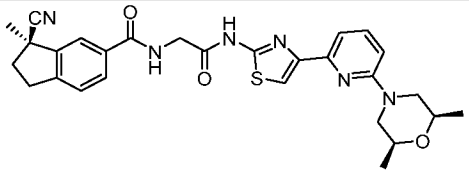
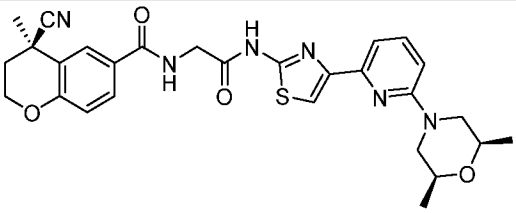
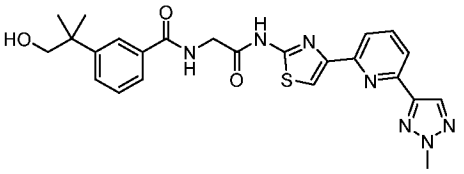
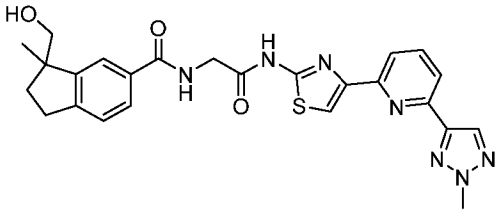
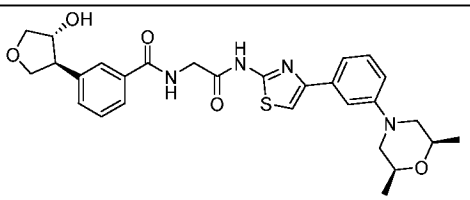
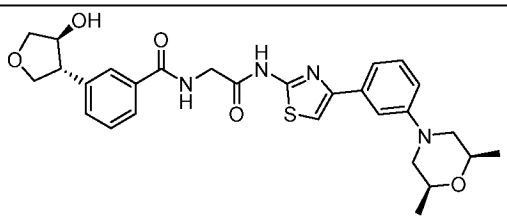
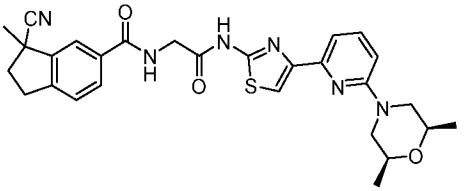
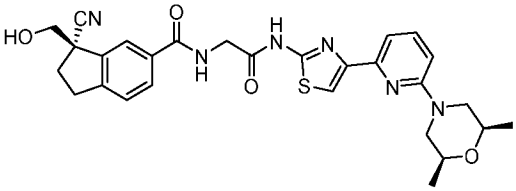
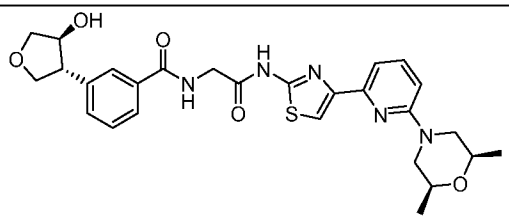
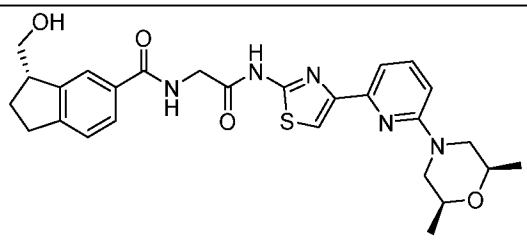
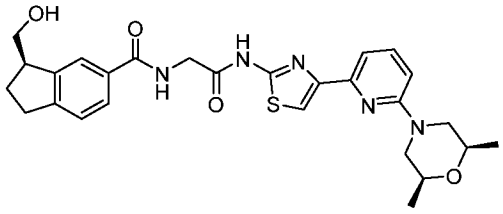
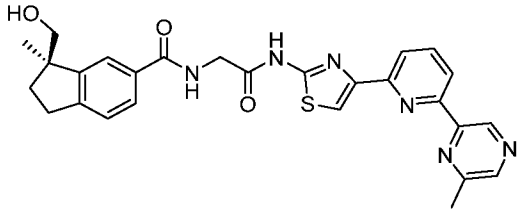
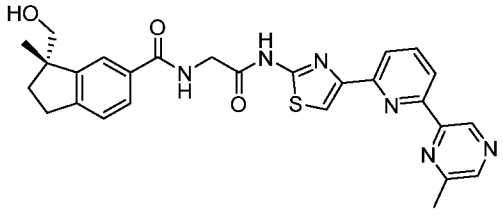
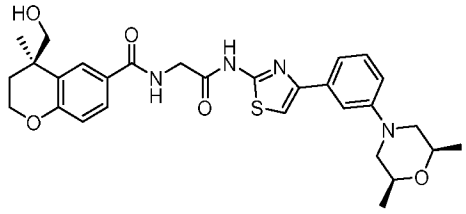
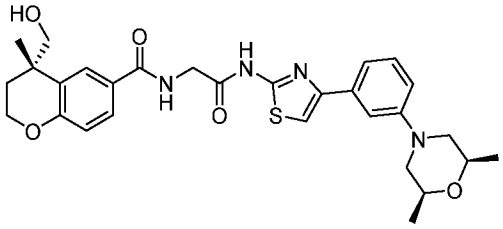
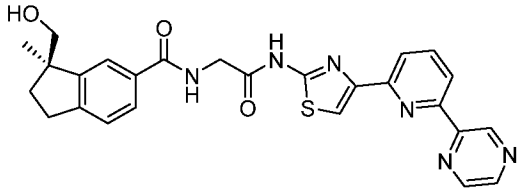
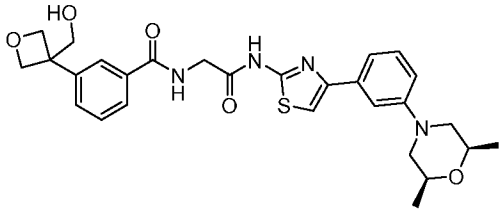
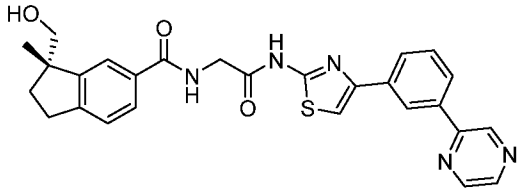
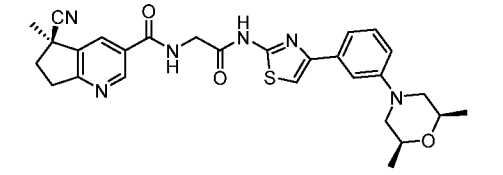
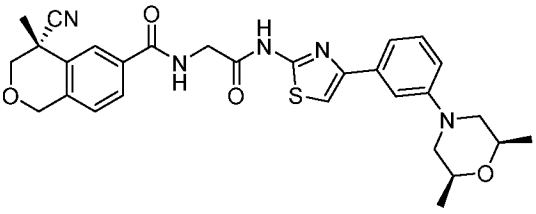
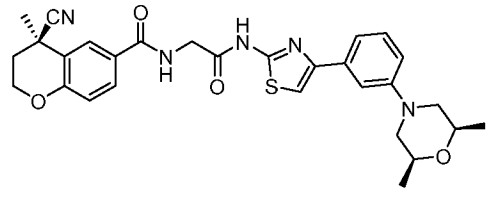
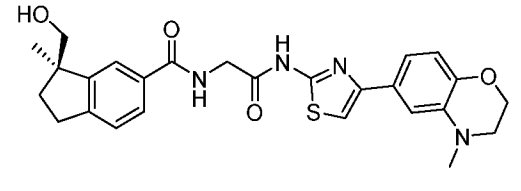
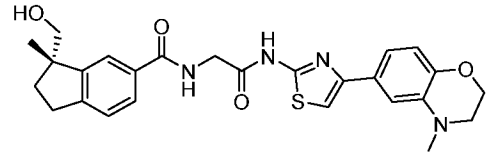
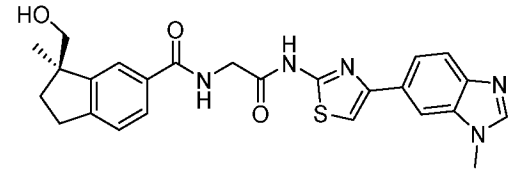
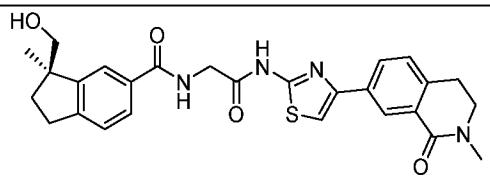
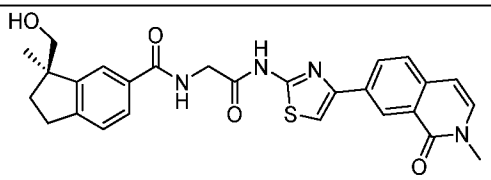
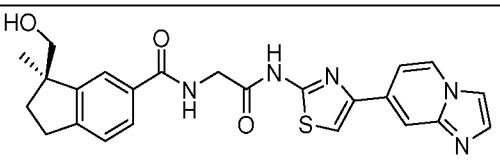
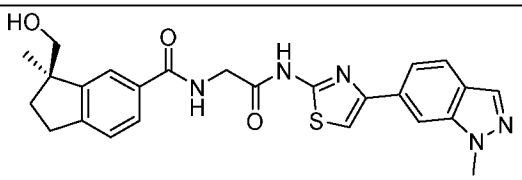
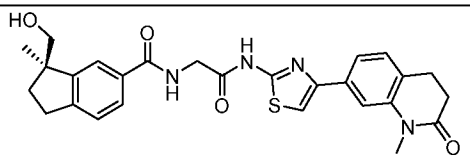
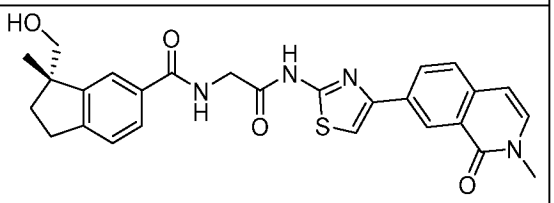
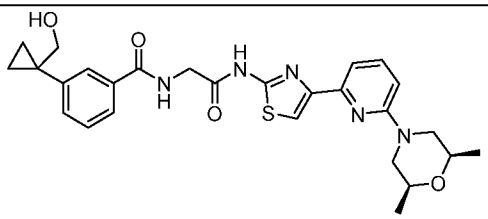
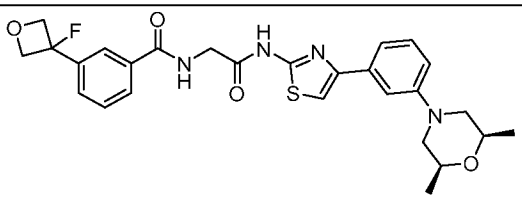
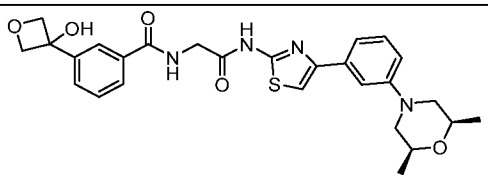
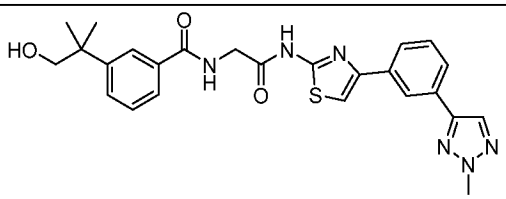
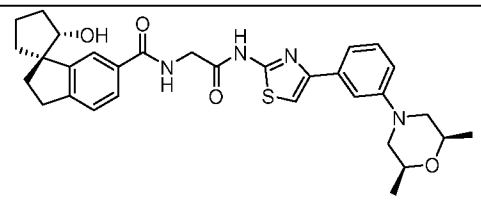
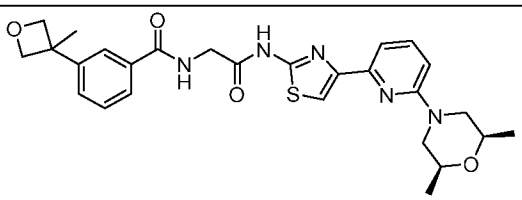
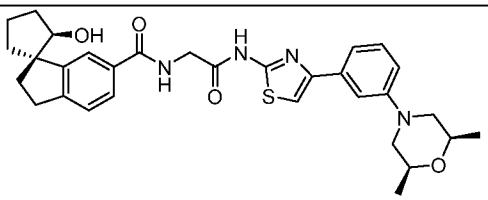
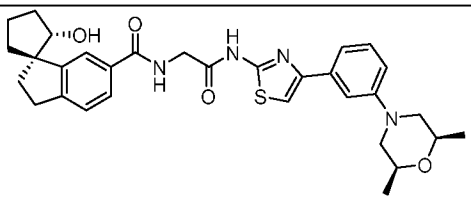
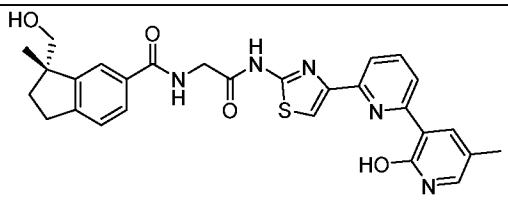
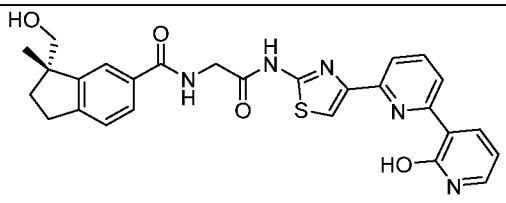
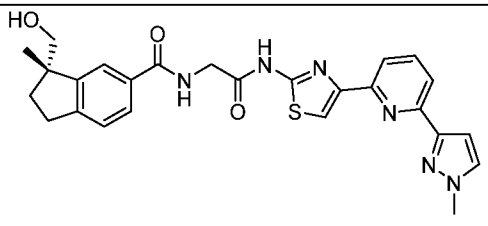
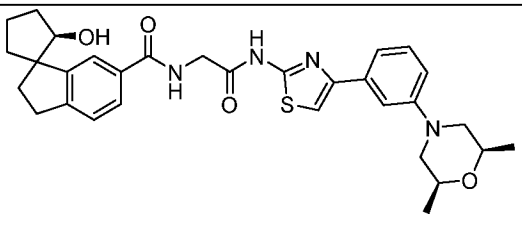
№	Соединение	№	Соединение
78		109	

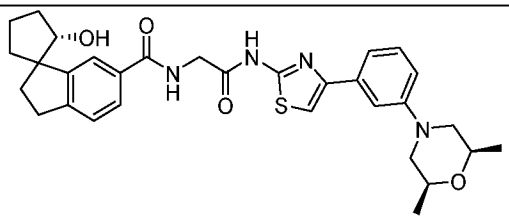
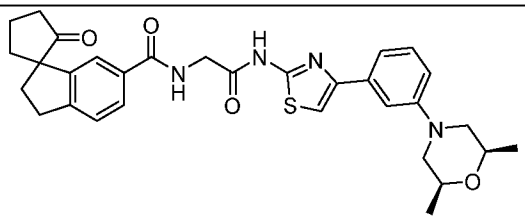
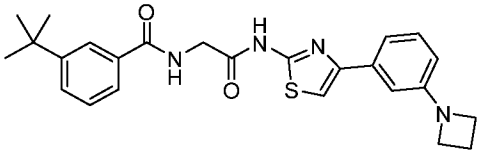
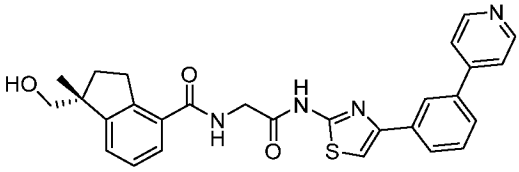
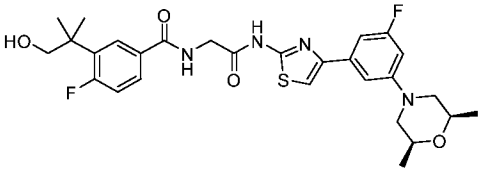
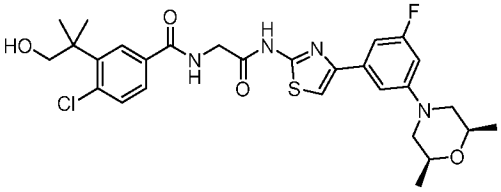
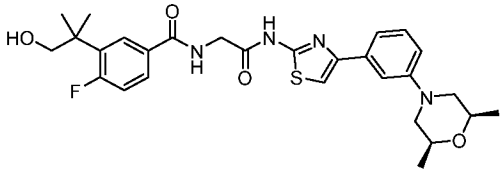
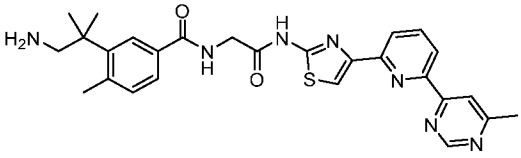
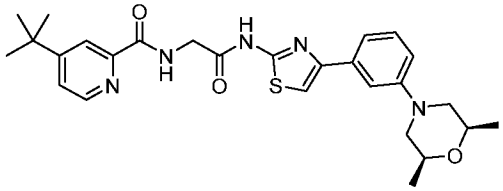
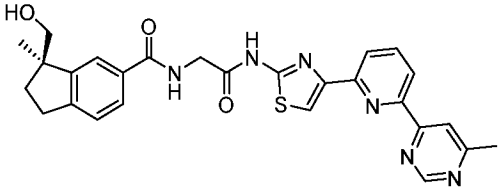
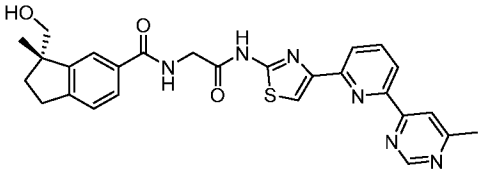
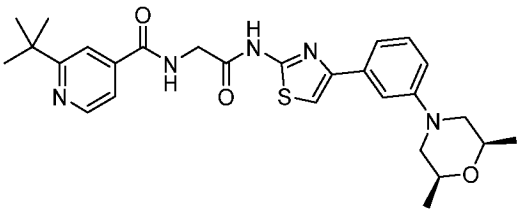
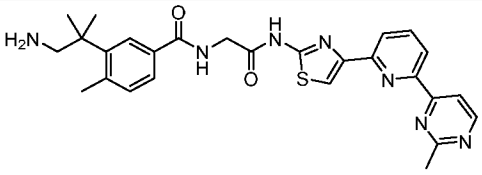
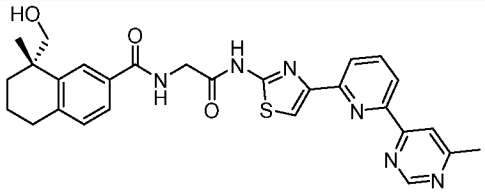
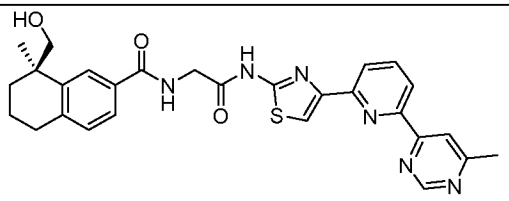
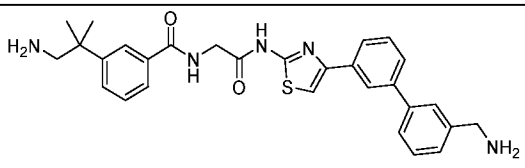
Таблица 3b. Соединения согласно настоящему изобретению

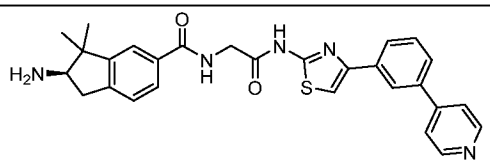
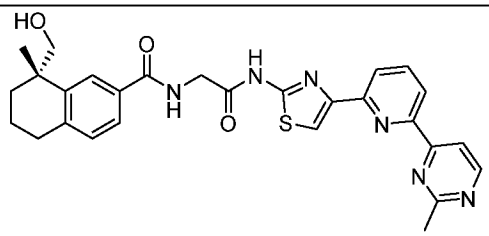
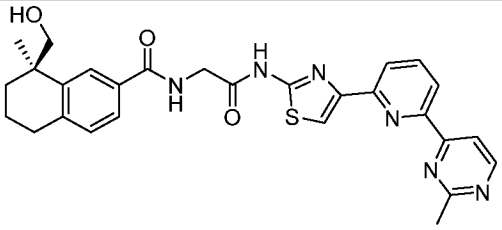
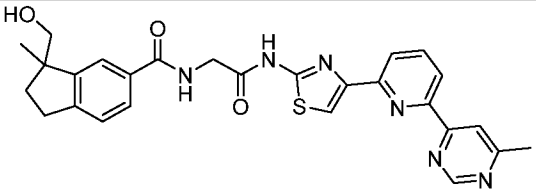
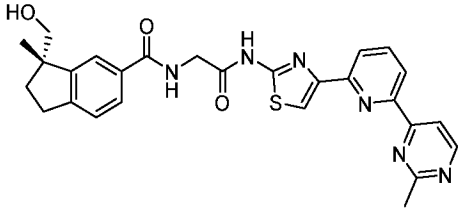
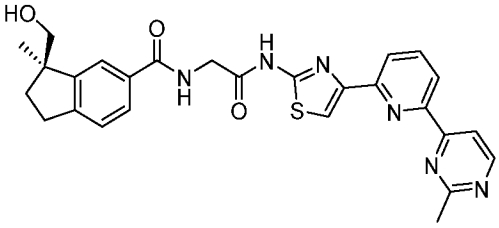
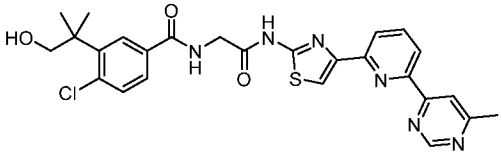
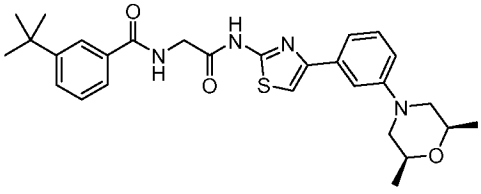
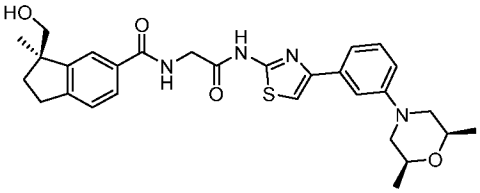
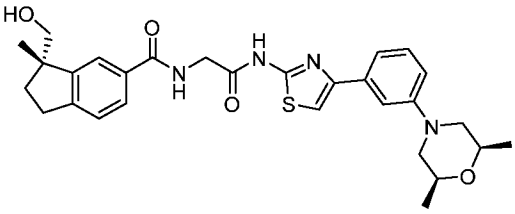
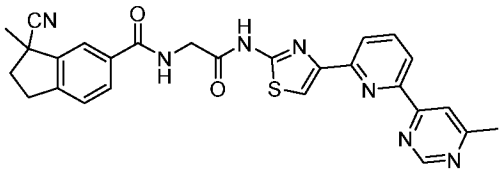
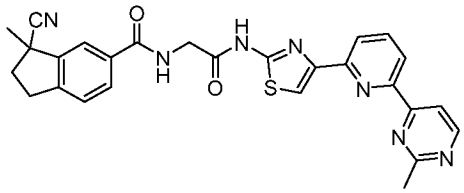
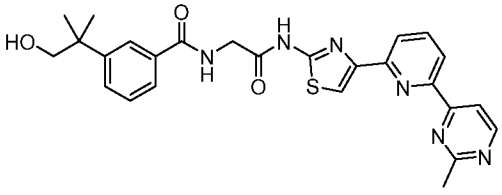
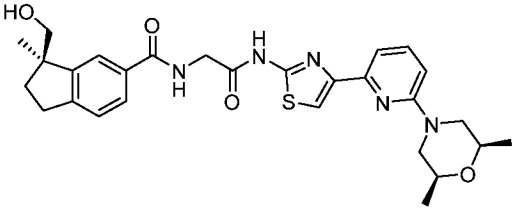
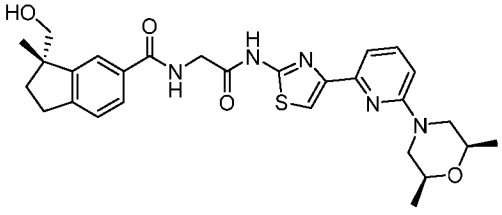
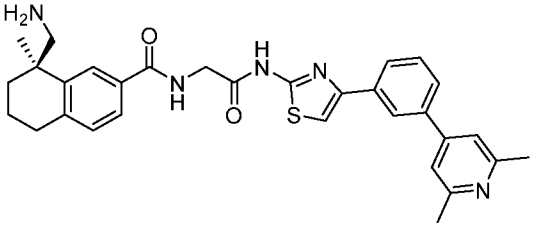
№	Соединение	№	Соединение
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	

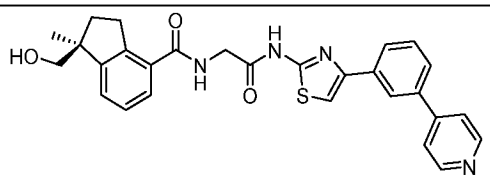
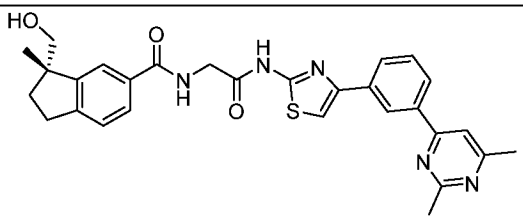
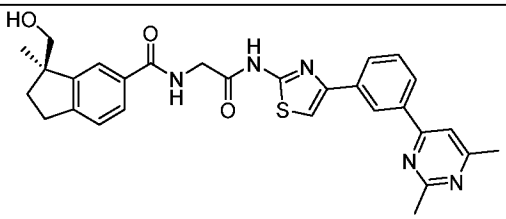
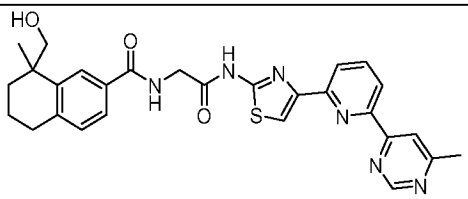
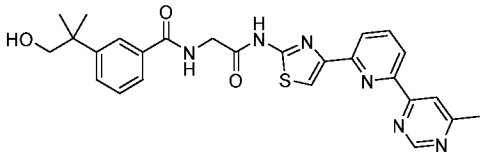
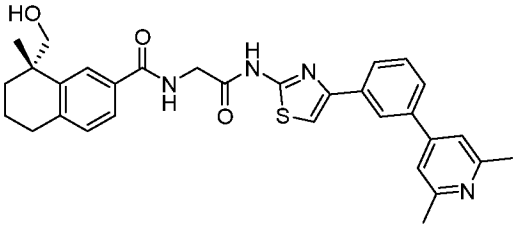
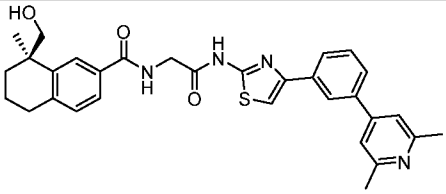
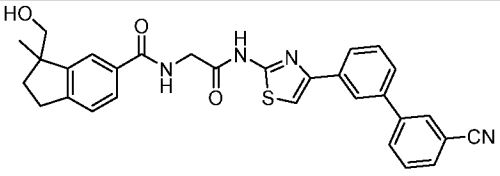
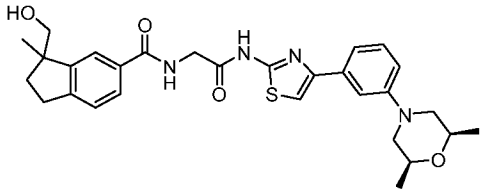
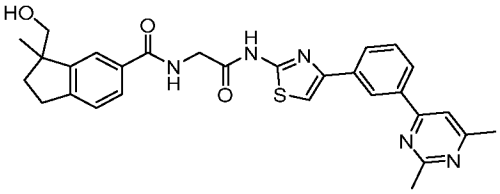
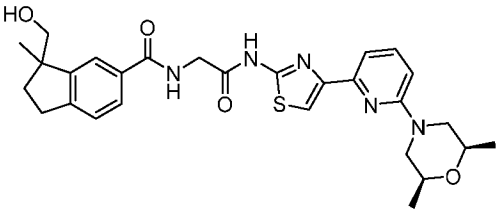
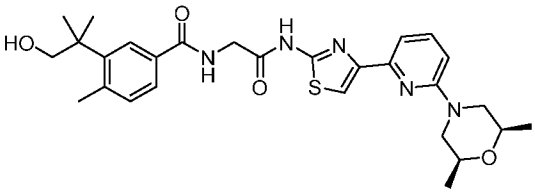
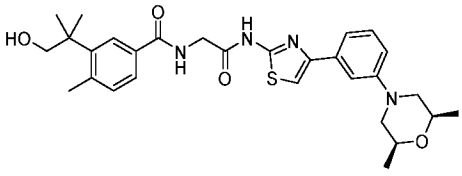
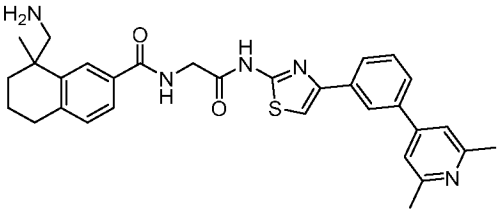
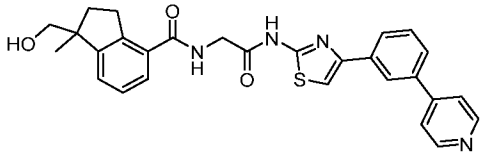
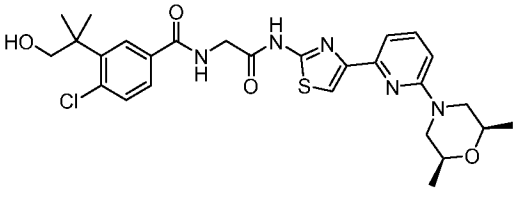
№	Соединение	№	Соединение
144		145	
146		147	
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	

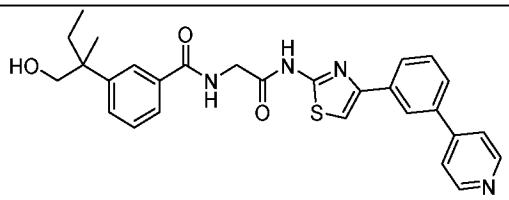
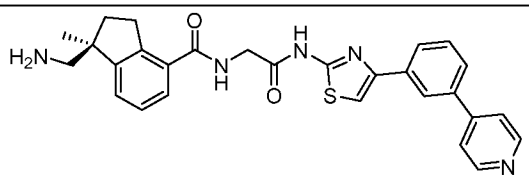
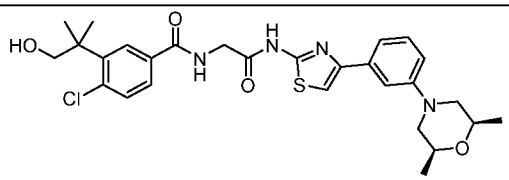
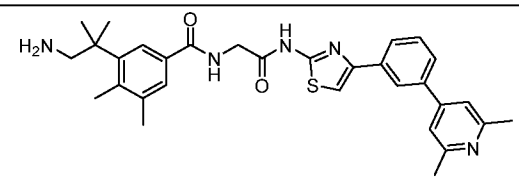
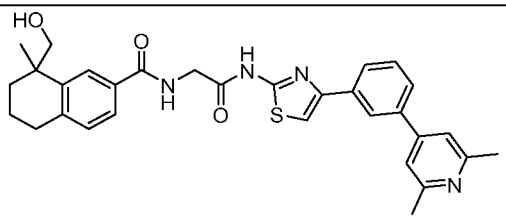
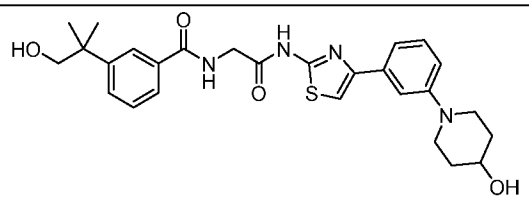
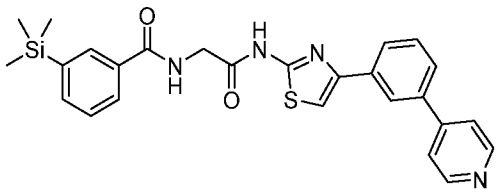
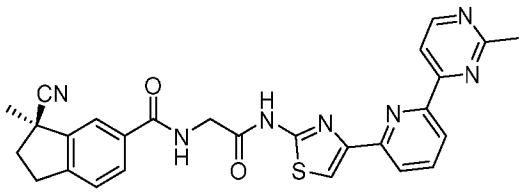
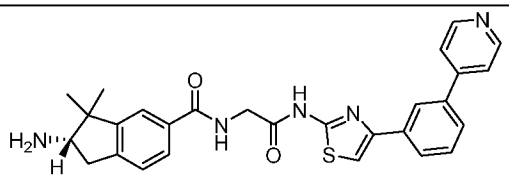
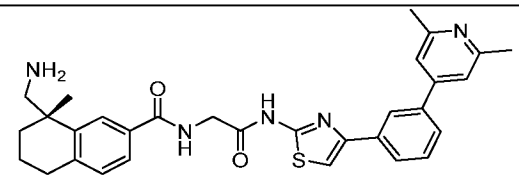
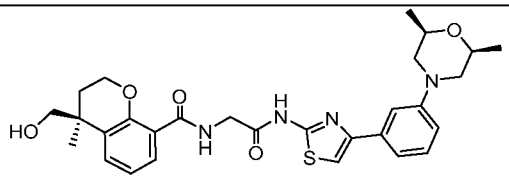
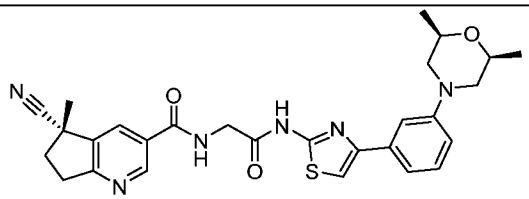
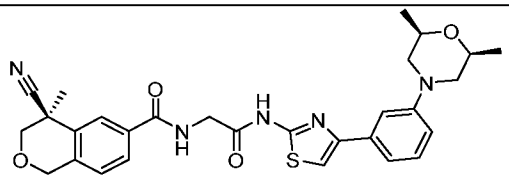
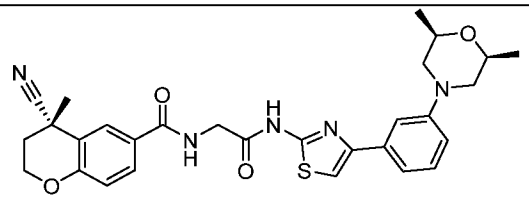
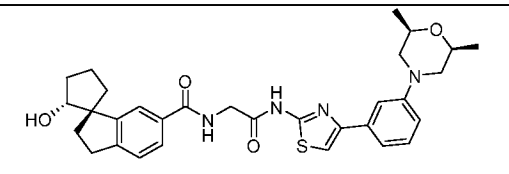
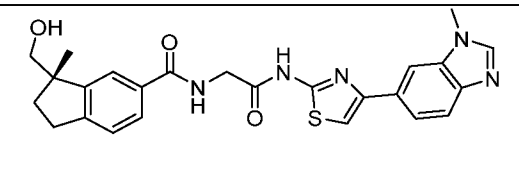
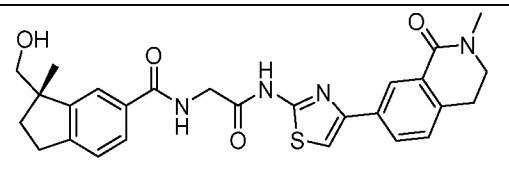
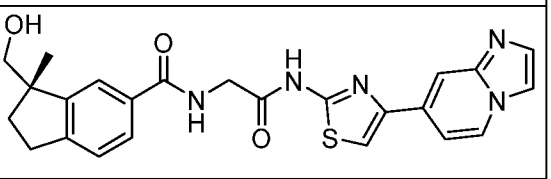
№	Соединение	№	Соединение
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	

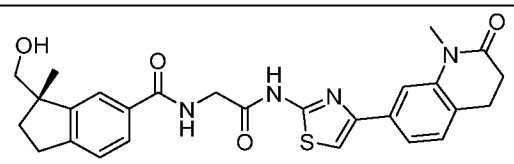
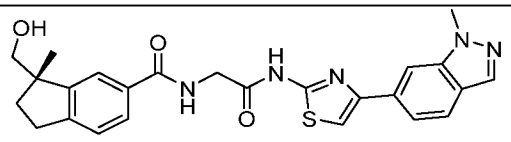
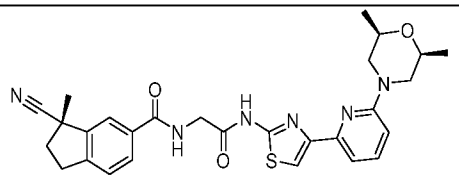
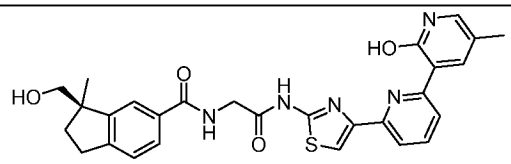
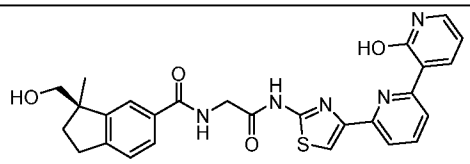
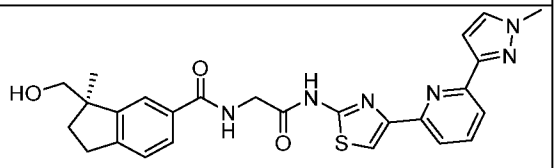
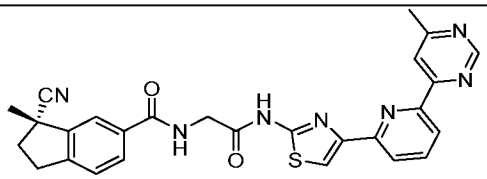
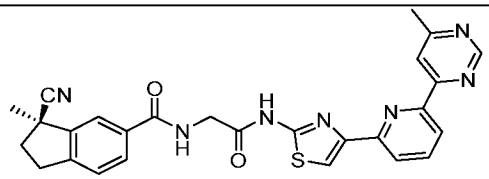
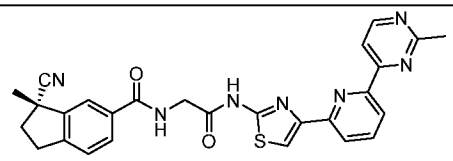
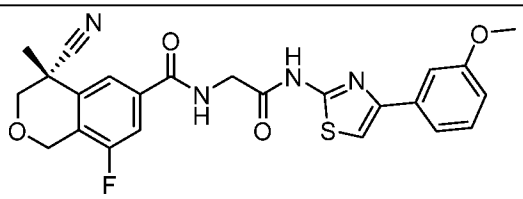
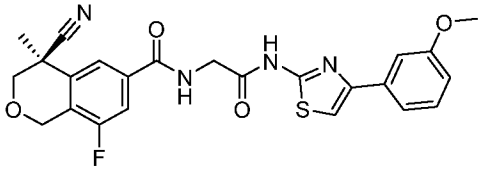
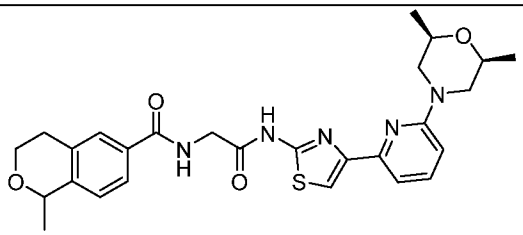
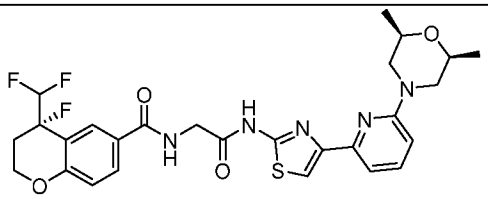
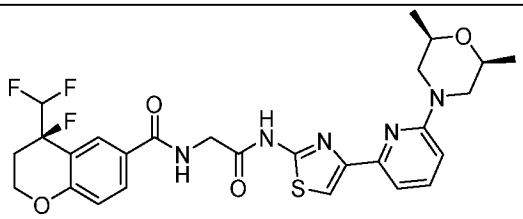
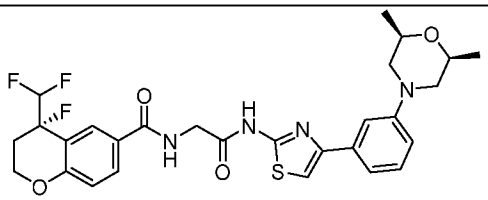
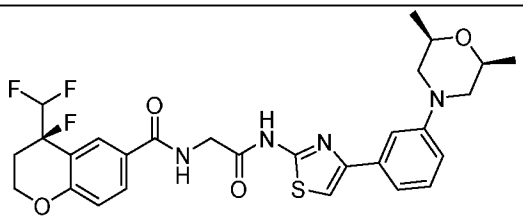
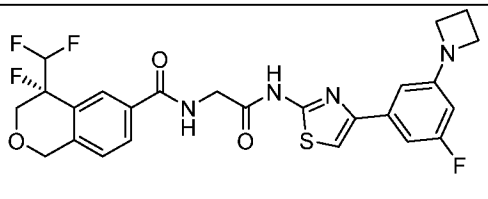
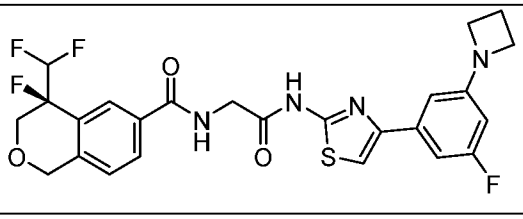
№	Соединение	№	Соединение
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	

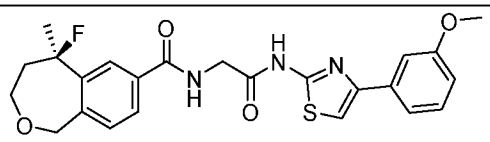
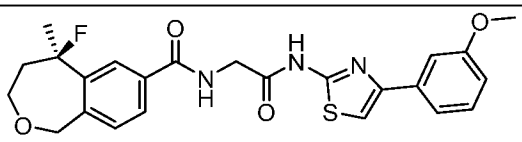
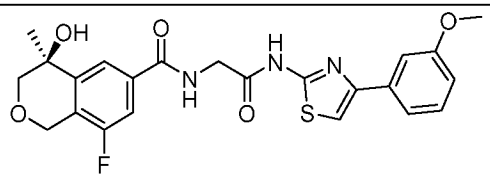
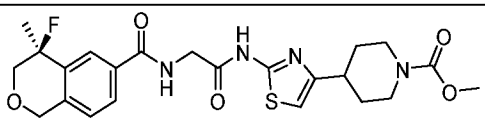
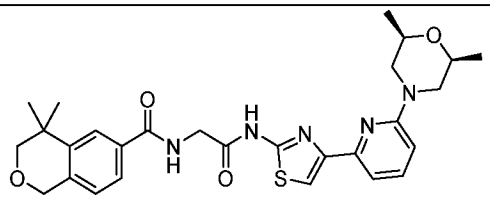
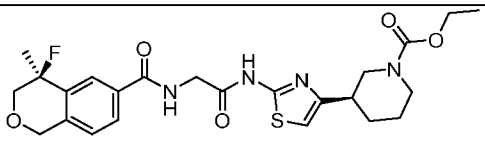
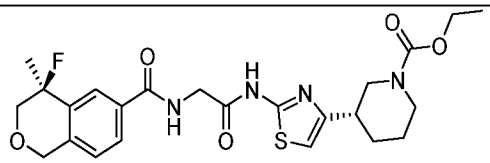
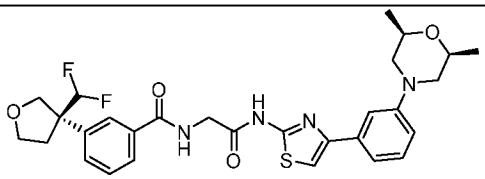
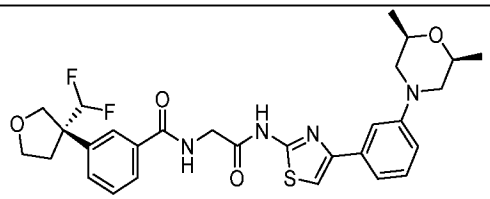
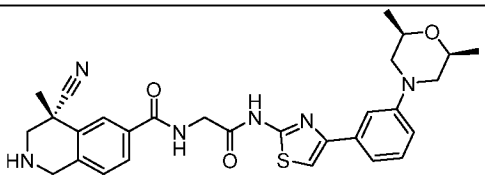
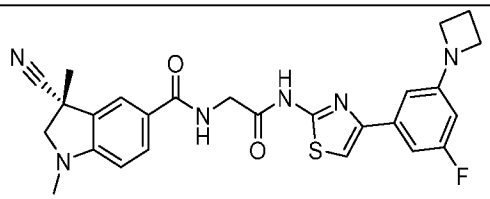
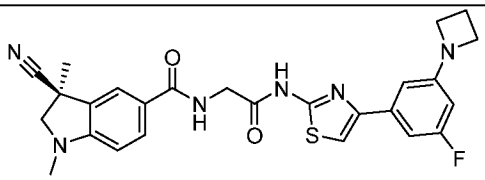
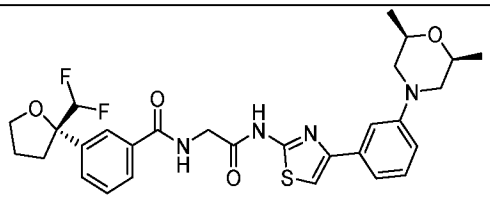
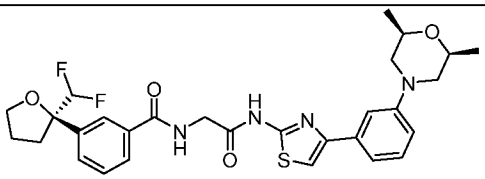
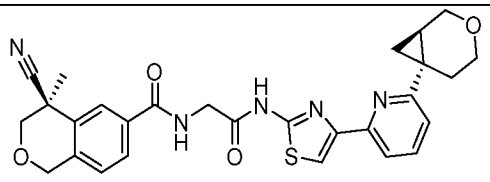
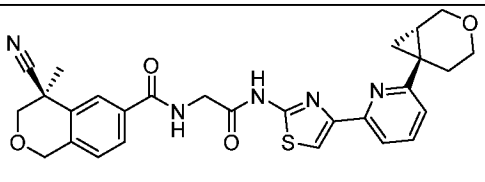
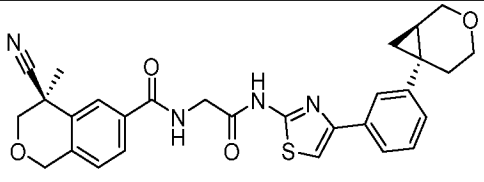
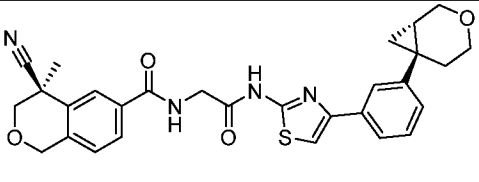
№	Соединение	№	Соединение
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	

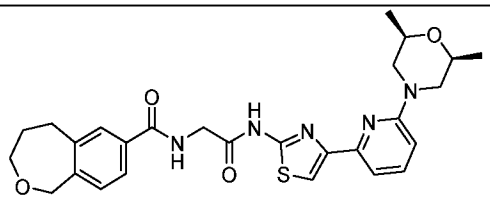
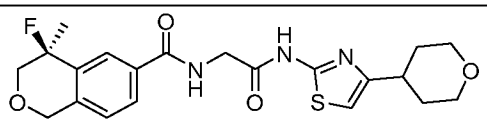
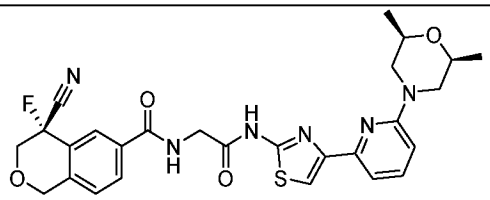
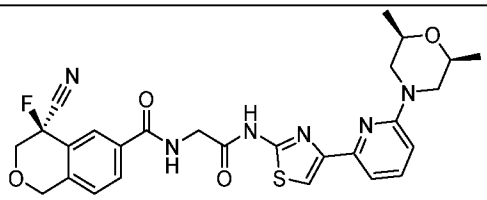
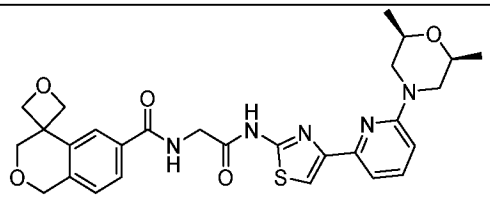
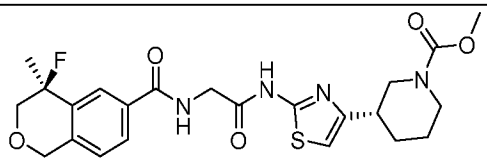
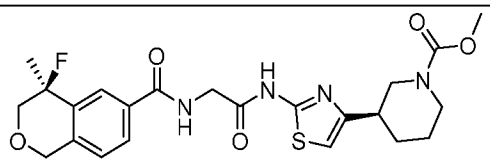
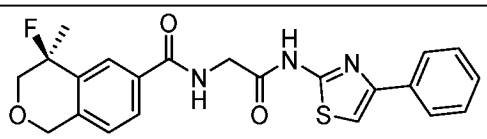
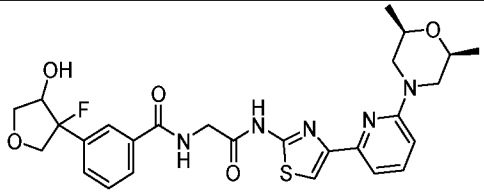
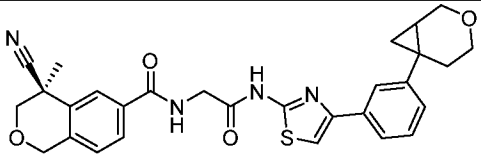
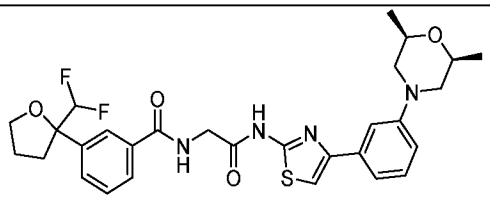
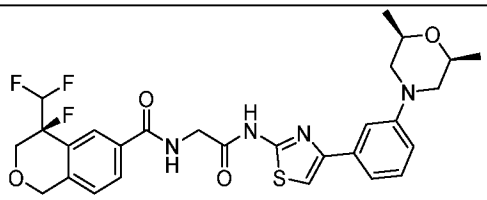
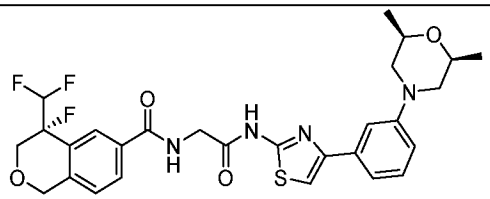
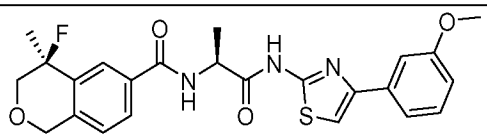
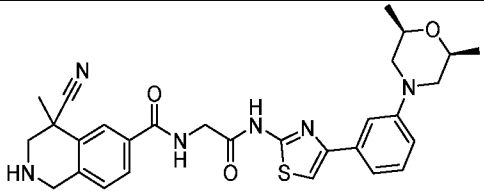
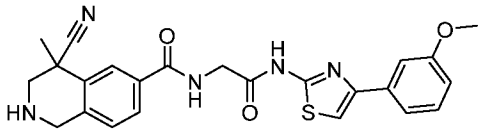
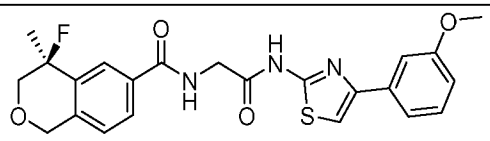
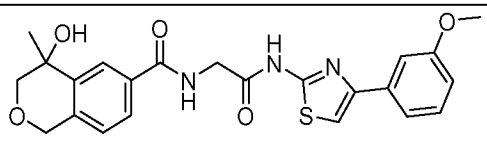
№	Соединение	№	Соединение
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	
224		225	

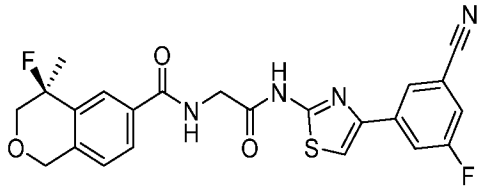
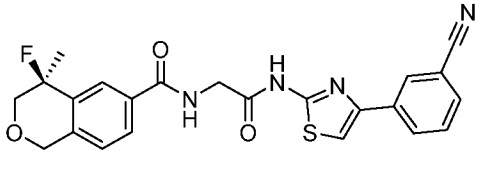
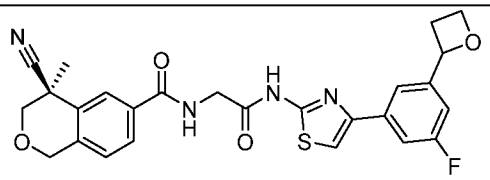
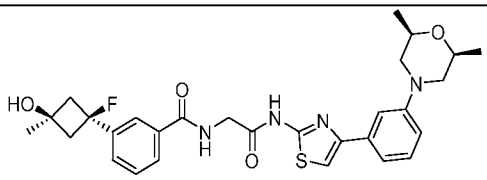
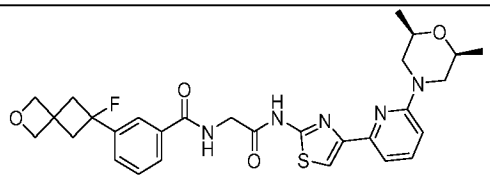
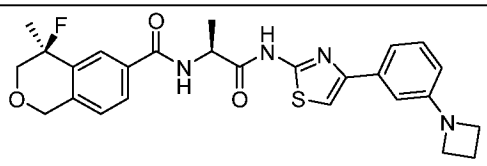
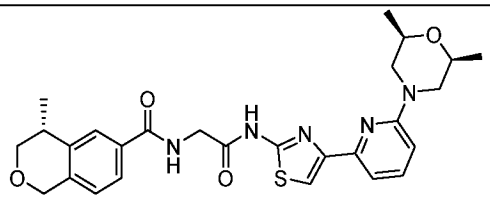
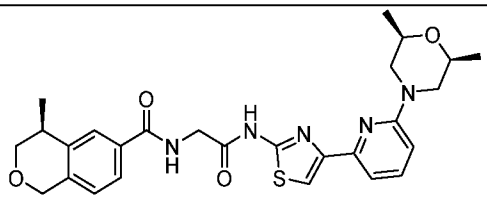
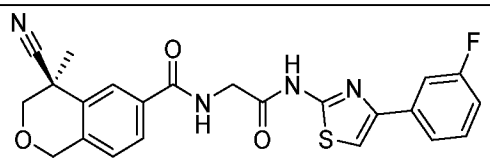
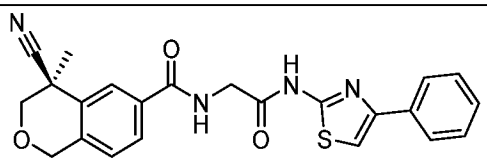
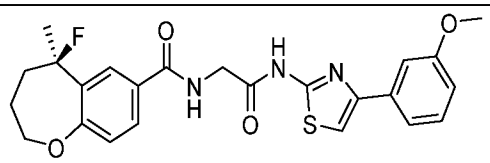
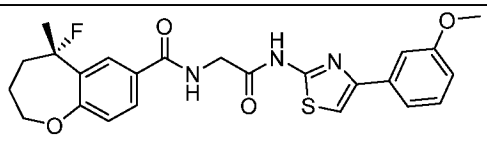
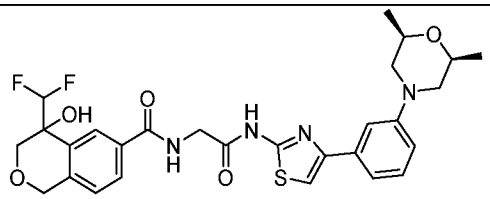
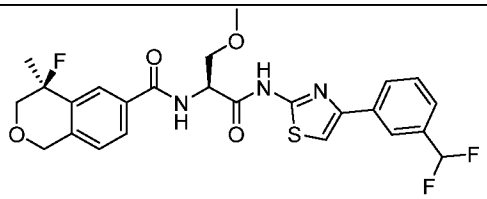
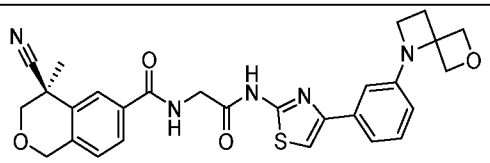
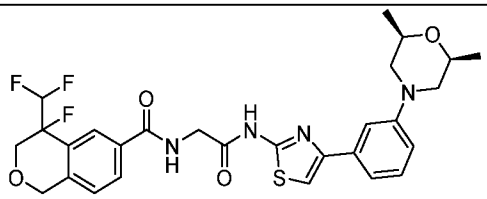
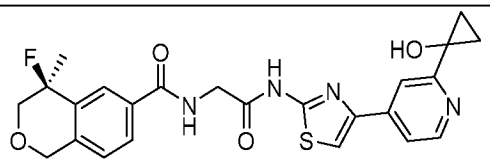
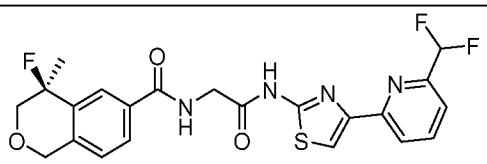
№	Соединение	№	Соединение
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	
234		235	
236		237	
238		239	
240		241	

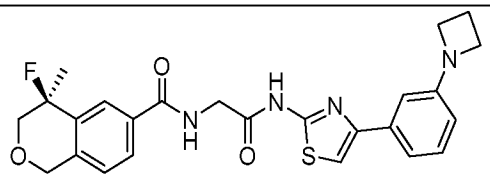
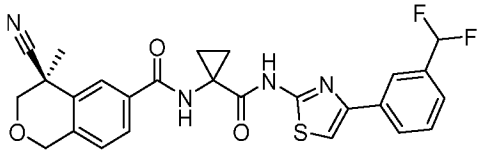
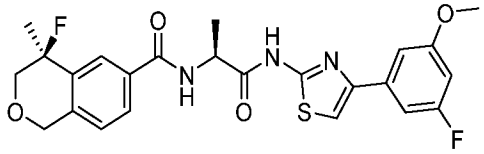
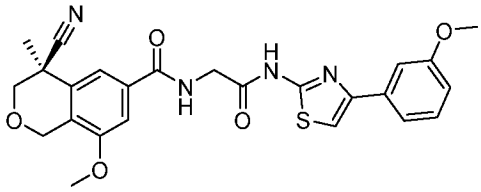
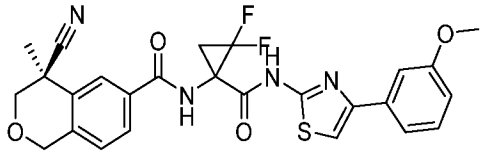
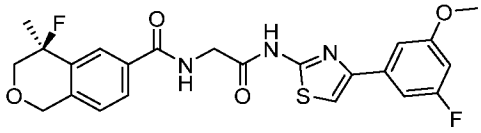
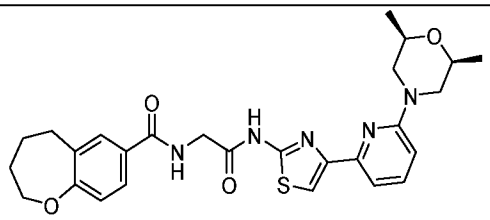
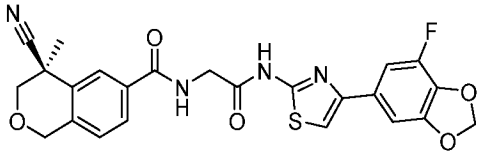
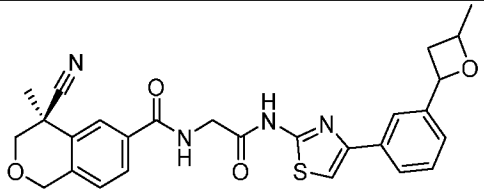
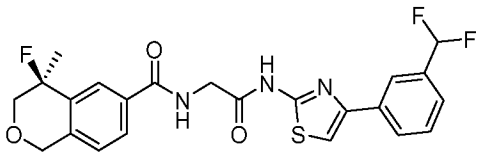
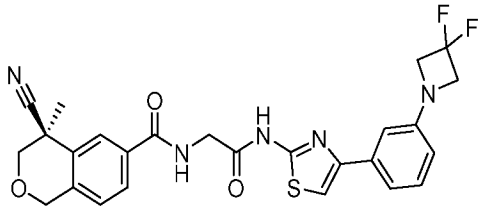
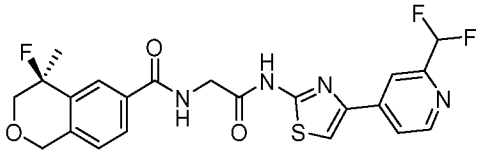
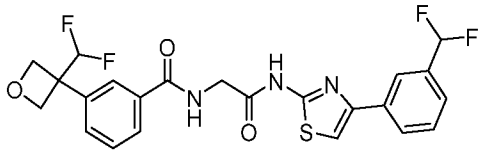
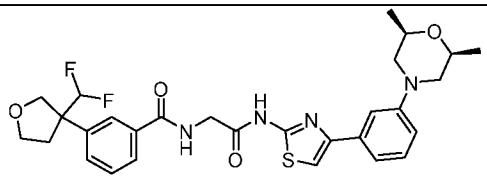
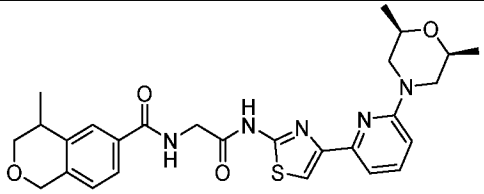
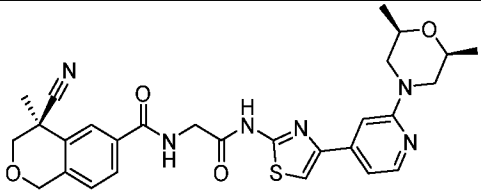
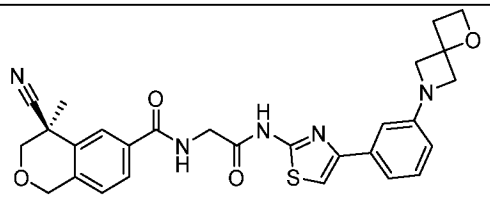
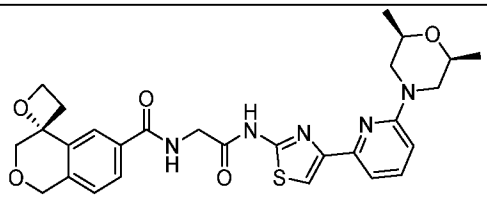
№	Соединение	№	Соединение
242		243	
244		245	
246		247	
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	

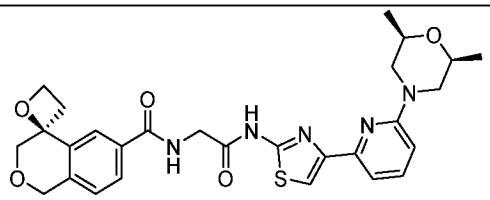
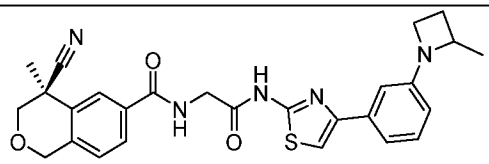
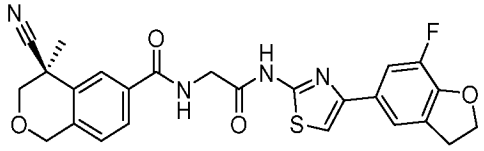
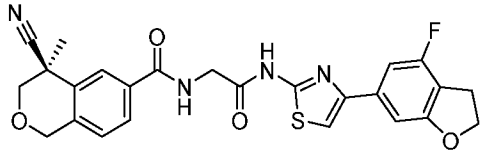
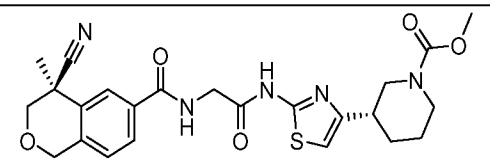
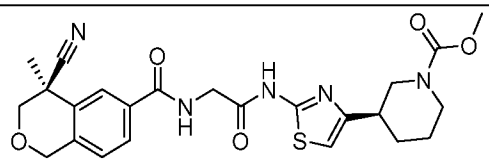
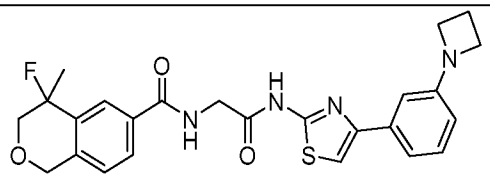
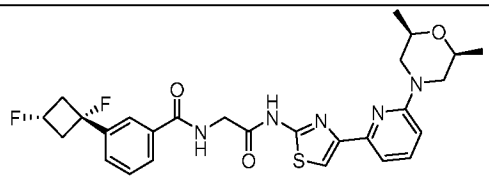
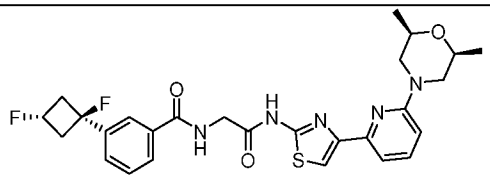
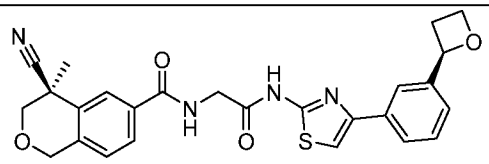
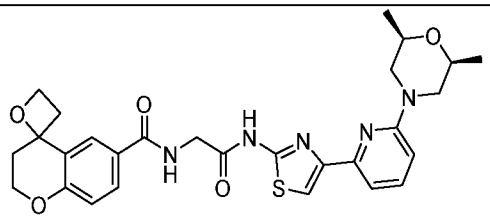
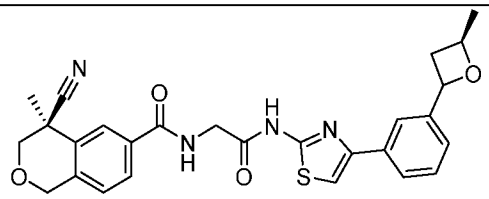
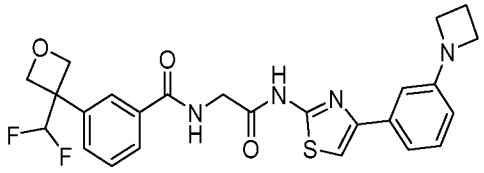
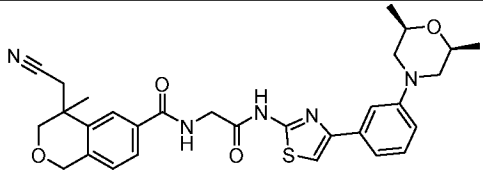
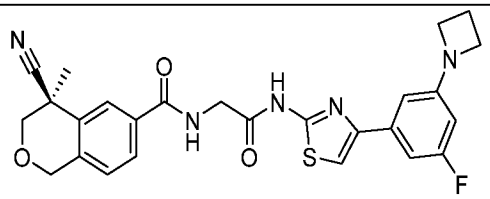
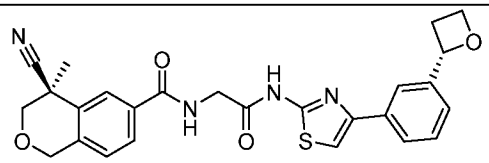
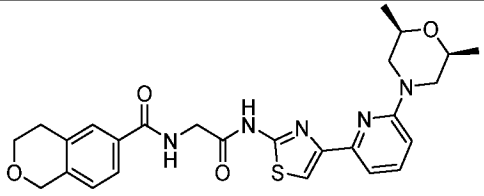
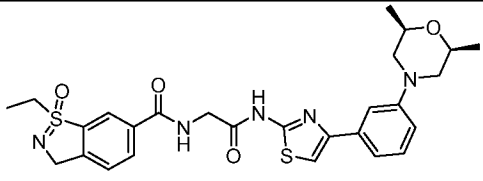
№	Соединение	№	Соединение
260		261	
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270		271	
272		273	
274		275	
276		277	

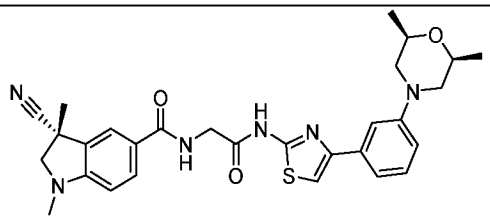
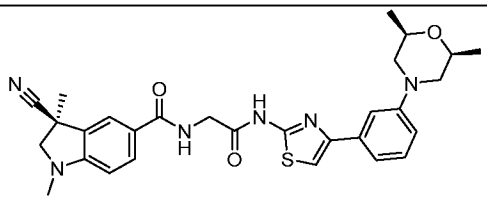
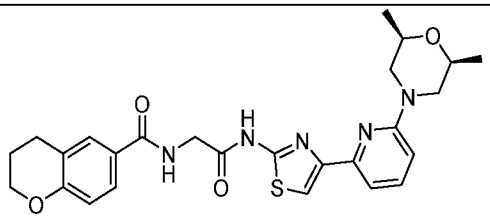
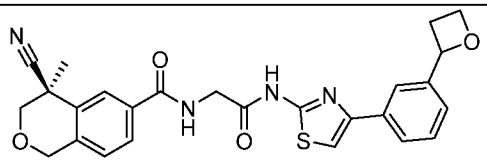
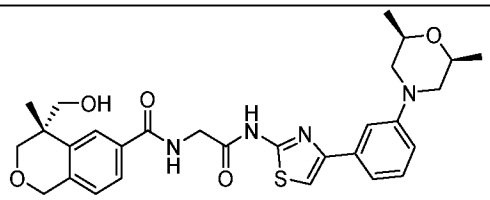
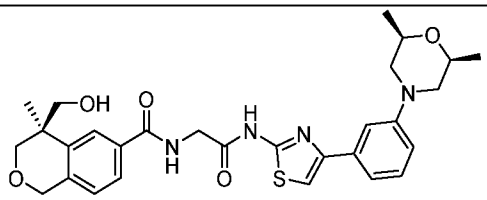
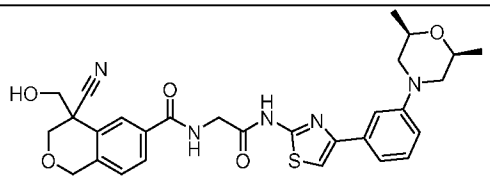
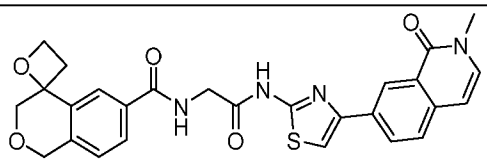
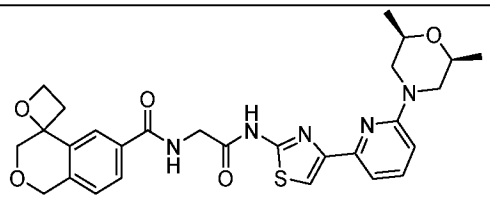
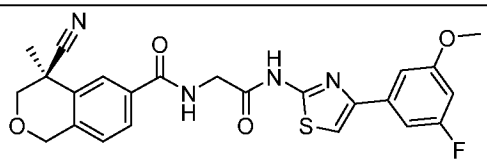
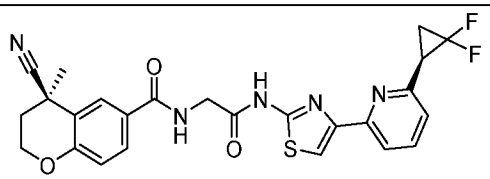
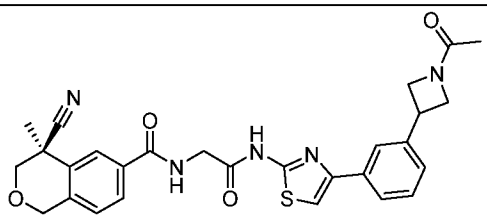
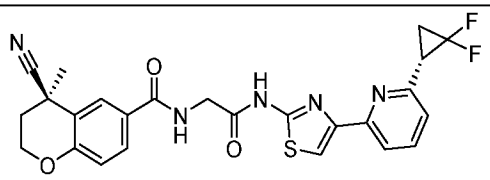
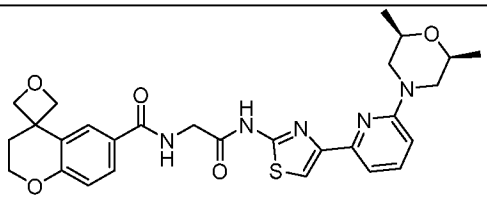
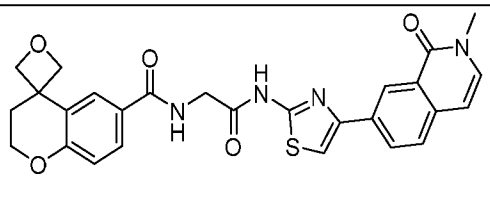
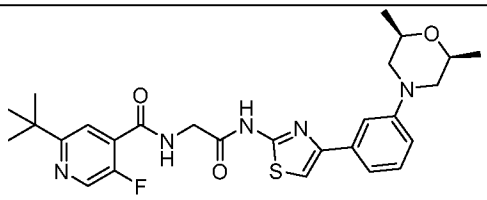
№	Соединение	№	Соединение
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	
286		287	
288		289	
290		291	
292		293	
294		295	

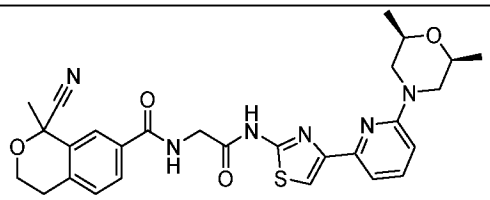
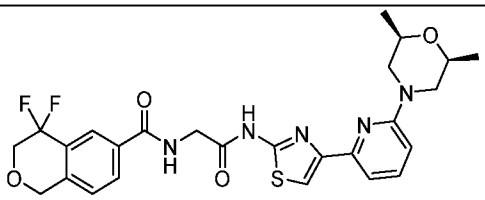
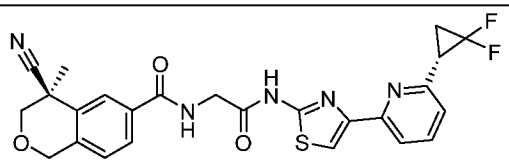
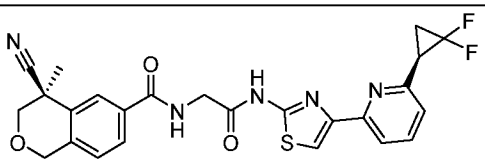
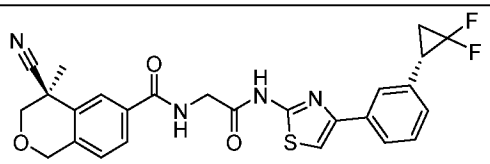
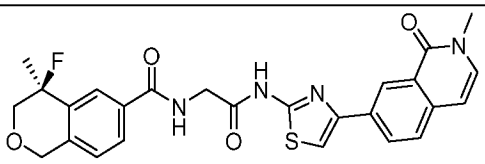
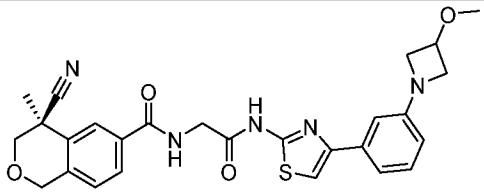
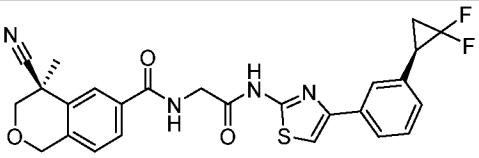
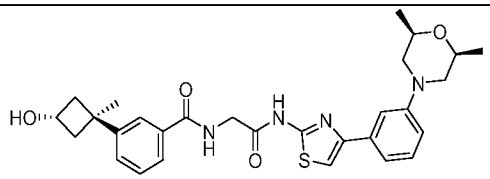
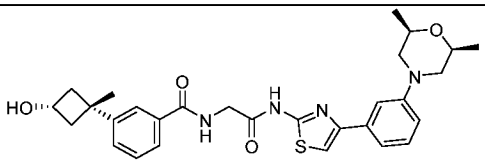
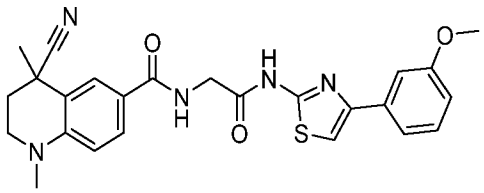
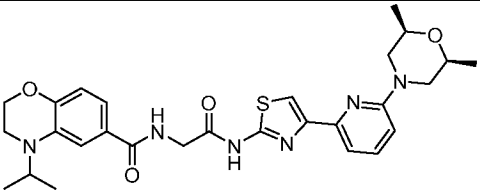
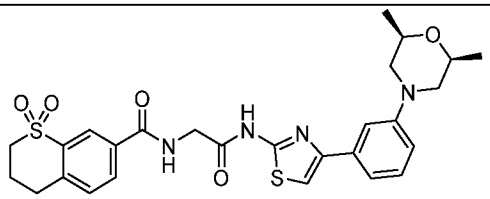
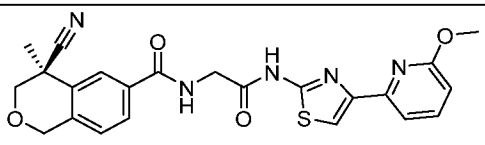
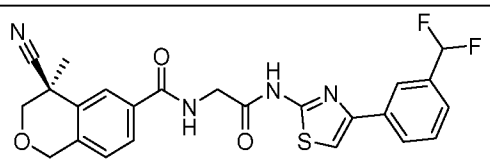
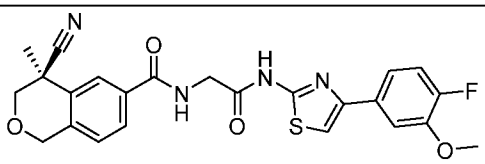
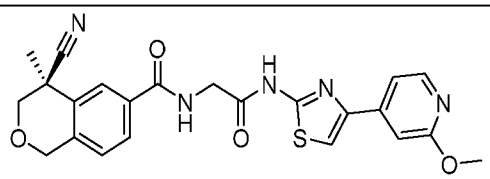
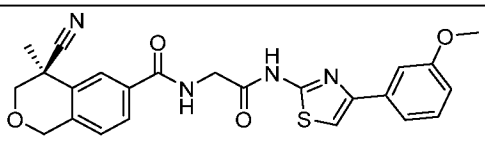
№	Соединение	№	Соединение
296		297	
298		299	
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	

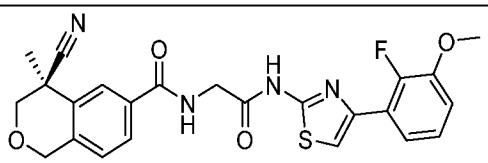
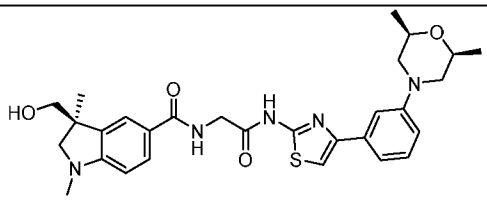
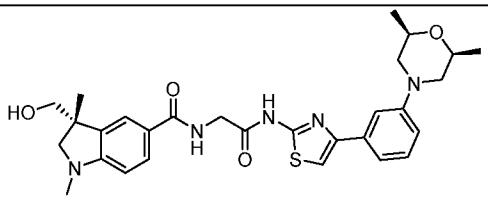
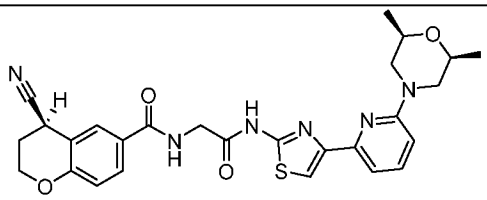
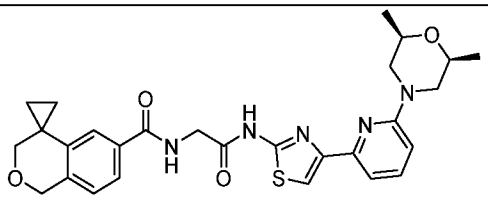
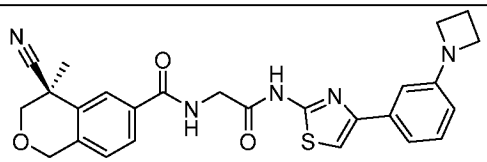
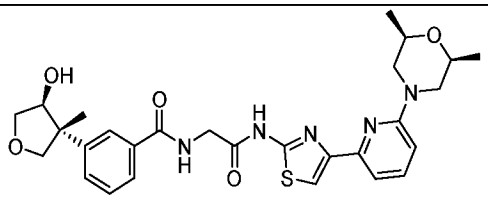
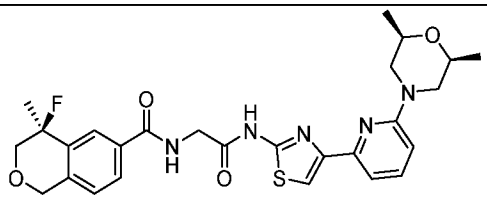
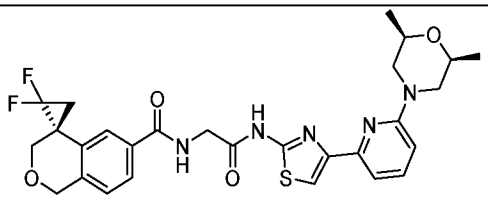
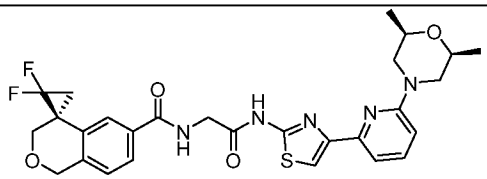
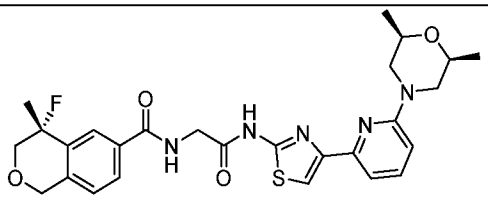
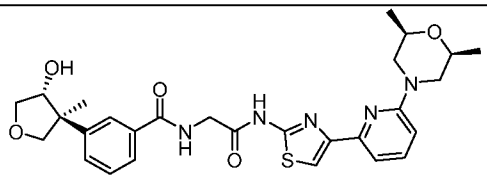
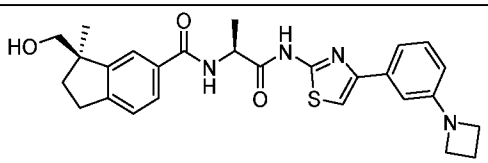
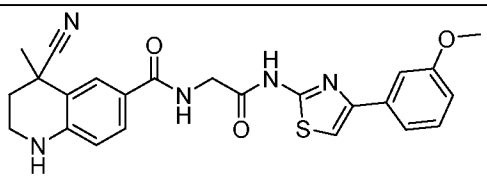
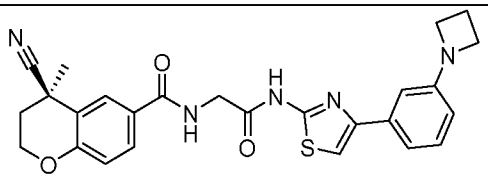
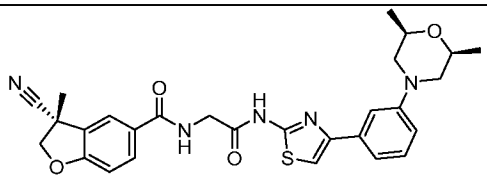
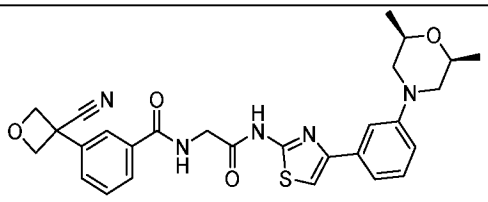
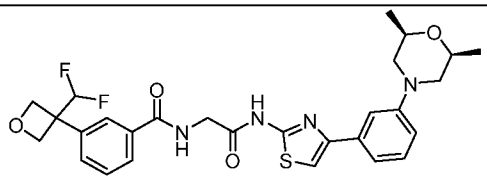
№	Соединение	№	Соединение
314		315	
316		317	
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	
326		327	
328		329	
330		331	

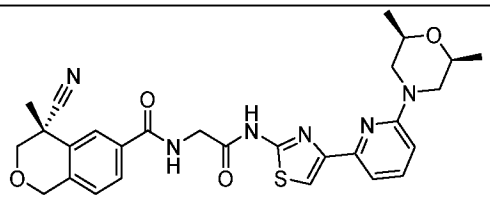
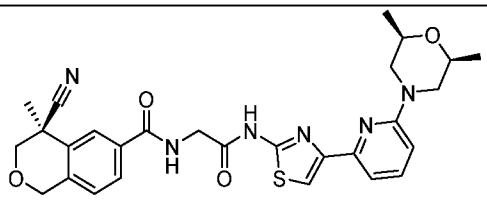
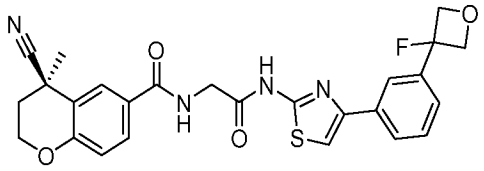
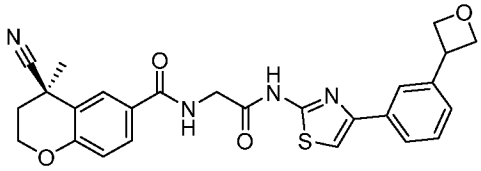
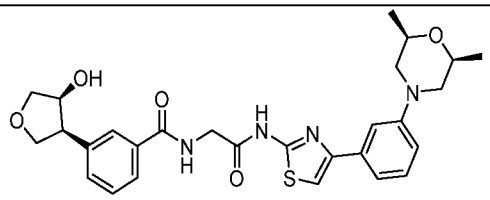
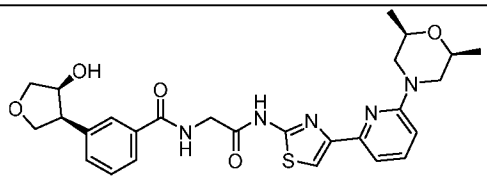
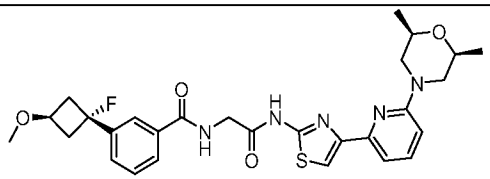
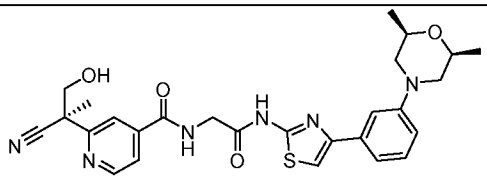
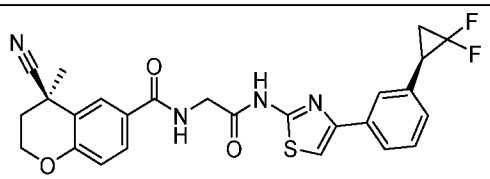
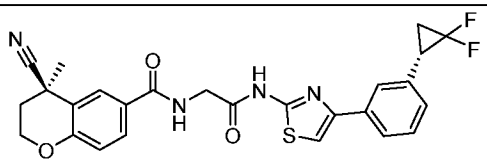
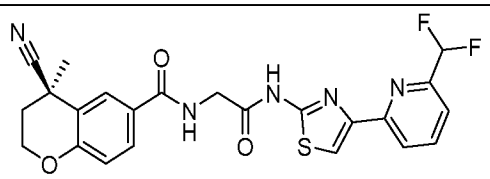
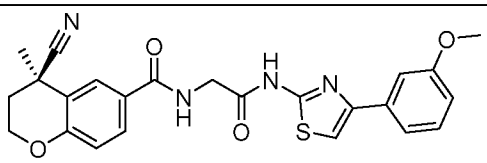
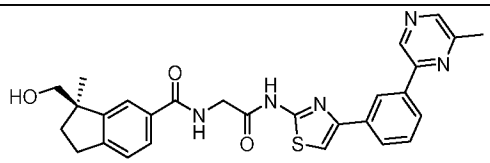
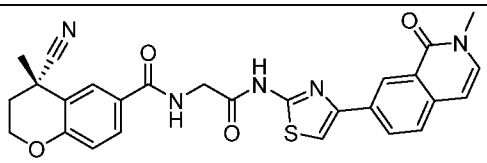
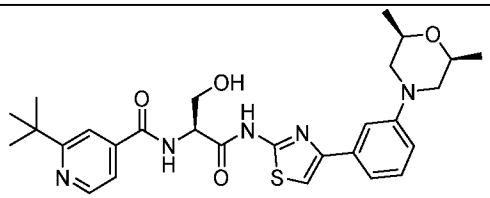
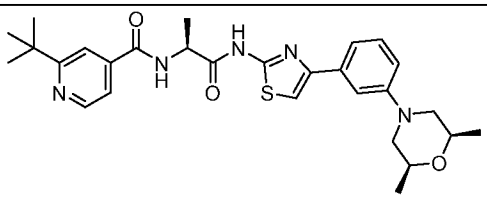
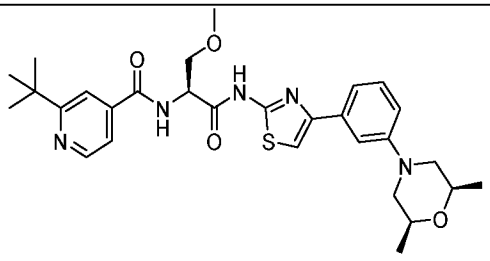
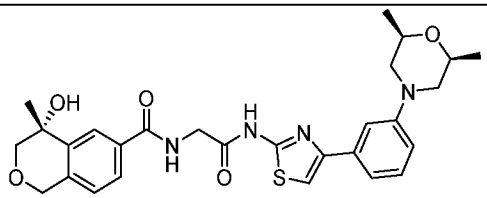
№	Соединение	№	Соединение
332		333	
334		335	
336		337	
338		339	
340		341	
342		343	
344		345	
346		347	
348		349	

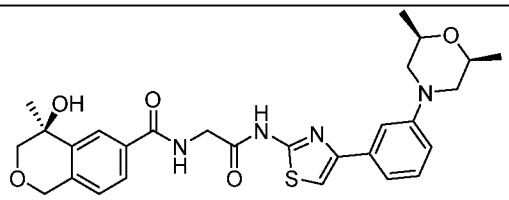
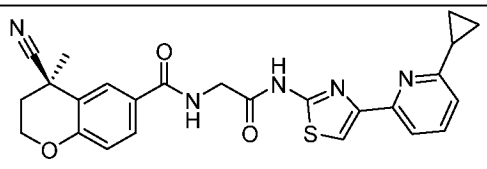
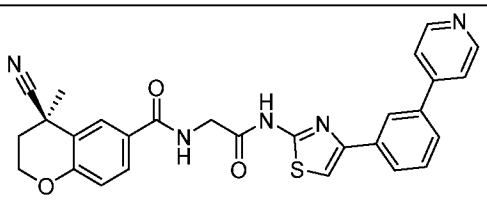
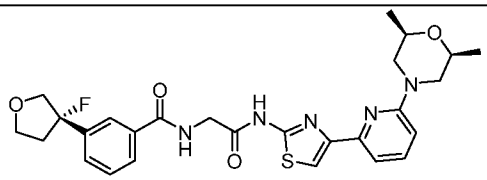
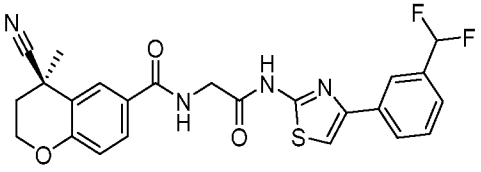
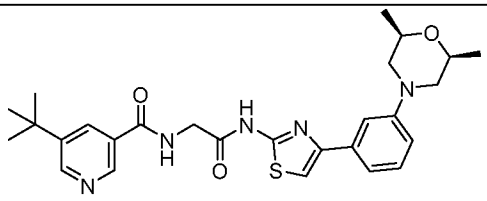
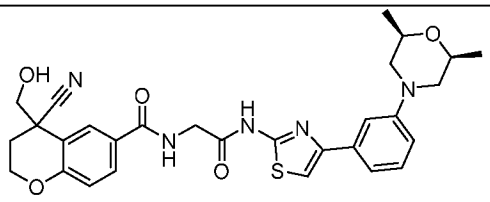
№	Соединение	№	Соединение
350		351	
352		353	
354		355	
356		357	
358		359	
360		360	
362		361	
364		363	
366		367	

№	Соединение	№	Соединение
368		369	
370		371	
372		373	
374		375	
376		377	
378		379	
380		381	
382		383	

№	Соединение	№	Соединение
384		385	
386		387	
388		389	
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	
398		399	
400		401	

№	Соединение	№	Соединение
402		403	
404		405	
406		407	
408		409	
410		411	
412		413	
414		415	
416		417	
418		419	

№	Соединение	№	Соединение
420		421	
422		423	
424		425	
426		427	
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	
436		437	

№	Соединение	№	Соединение
438		439	
440		441	
442		443	
444			

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных соединений и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения активности комплекса BAF в клетке, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанная клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с комплексом BAF, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанное нарушение, связанное с комплексом BAF, представляет собой рак.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования BRM, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения), или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанная клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования BRG1, причем указанный способ включает приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанная клетка представляет собой раковую клетку.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования BRM и BRG1, причем указанный способ включает приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанная клетка представляет собой раковую клетку.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с мутацией с потерей функции BRG1, у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанное нарушение, связанное с мутацией с потерей функции BRG1, представляет собой рак. В других вариантах реализации у указанного субъекта установлено нарушение с потерей функции BRG1, например, установлен рак с потерей функции BRG1 (например, было установлено, что указанный рак включает раковые клетки с потерей функции BRG1).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу индуцирования апоптоза в клетке, причем указанный способ включает приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации указанная клетка представляет собой раковую клетку.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения) или их фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеизложенных способов рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, рак эндометрия, рак пищевода и желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и желчевыводящих путей, саркому мягких тканей, рак яичников, рак головы и шеи, почечно-клеточная карцинома, рак кости, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, эмбриональную опухоль, герминогенную опухоль, рак шейки матки, рак щитовидной железы рак, рак слюнной железы, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, саркому матки, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак ЦНС, опухоль тимуса, адренокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкой кишки или рак полового члена.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных способов рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, рак эндометрия или рак полового члена.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеперечисленных способов рак представляет собой рак, устойчивый к лекарственным средствам, или не отвечающий на предшествующую терапию (например, вемурафениб, дакарбазин, ингибитор CTLA4, ингибитор PD1, терапию интерфероном, ингибитор BRAF, ингибитор MEK, лучевая терапия, темозоломид, иринотекан, CAR-T-терапия, Герцептин®, Перьета®, тамоксифен, Кселода®, доцетаксол, препараты платины, такие как карбоплатин, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел, ингибиторы ALK, ингибиторы MET, Алимта®, Абраксан ®, Адриамицин®, гемцитабин, Авастин®, Халавен®, нератиниб, ингибитор PARP, ARN810, ингибитор mTOR, топотекан, Гемзар®, ингибитор VEGFR2, антагонист фолатных рецепторов, демцизумаб, фосбретабулин или ингибитор PDL1).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов указанный рак имеет или было определено, что он имеет мутации BRG1. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов указанные мутации BRG1 являются гомозиготными. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов указанный рак не имеет или было определено, что он не имеет мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов указанный рак не имеет или было определено, что он не имеет драйверной мутации киназы анапластической лимфомы (ALK). В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов указанный рак имеет или было определено, что он имеет мутацию KRAS. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов мутация BRG1 находится в каталитическом домене АТФазы белка. В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных способов мутация BRG1 представляет собой делецию на С-конце BRG1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, связанного с BAF (например, рака или вирусных инфекций), у субъекта, нуждающегося в этом. Указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеперечисленных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или соединения, селективного к BRM), или их фармацевтически приемлемых солей, или любой из вышеуказанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах реализации указанное нарушение представляет собой вирусную инфекцию, представляющую собой инфекцию вирусом семейства Retroviridae, таким как лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и дельтаретровирусы (например, вирус Т-клеточного лейкоза человека I (HTLV-I), вирус Т-клеточного лейкоза человека II (HTLV-II)), семейства Hepadnaviridae (например, вирус гепатита B (HBV)), семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита C (HCV)), семейства Adenoviridae (например, аденовирус человека), семейства Herpesviridae (например, цитомегаловирус человека (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2), вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6), вирус герпеса К*, ЦМВ, вирус ветряной оспы), семейства Papillomaviridae (например, вирус папилломы человека (ВПЧ, ВПЧ Е1)), семейства Parvoviridae (например, парвовирус В19), семейства Polyomaviridae (например, вирус JC и вирус BK), семейства Paramyxoviridae (например, вирус кори), семейства Togaviridae (например, вирус краснухи). В некоторых вариантах реализации нарушение представляет собой синдром Коффина-Сириса, нейрофиброматоз (например, NF-1, NF-2 или шванноматоз) или множественную менингиому.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта. Указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений (например, соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 или BRM-селективного соединения), или их фармацевтически приемлемых солей, или любой из вышеуказанных фармацевтических композиций. В некоторых вариантах реализации указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом семейства Retroviridae, таким как лентивирусы (например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и дельтаретровирусы (например, вирус Т-клеточного лейкоза человека I (HTLV-I), Т-клеточный вирус человека вирус лейкемии II (HTLV-II)), семейства Hepadnaviridae (например, вирус гепатита B (HBV)), семейства Flaviviridae (например, вирус гепатита C (HCV)), семейства Adenoviridae (например, аденовирус человека), семейства Herpesviridae (например, Цитомегаловирус человека (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2), вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6), вирус герпеса К*, ЦМВ, вирус ветряной оспы), семейства Papillomaviridae (например, вирус папилломы человека (ВПЧ, ВПЧ Е1)), семейства Parvoviridae (например, парвовирус B19), семейства Polyomaviridae (например, вирус JC и вирус BK), семейства Paramyxoviridae (например, вирус кори) или семейства Togaviridae (например, вирус краснухи).

В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов указанное соединение представляет собой BRM-селективное соединение. В некоторых вариантах реализации указанное BRM-селективное соединение ингибирует уровень и/или активность BRM по меньшей мере в 10 раз сильнее, чем указанное соединение ингибирует уровень и/или активность BRG1, и/или указанное соединение связывается с BRM по меньшей мере в 10 раз сильнее, чем оно связывается с BRG1. Например, в некоторых вариантах реализации BRM-селективное соединение имеет IC_{50} или IP_{50} по меньшей мере в 10 раз ниже, чем IC_{50} или IP_{50} в отношении BRG1. В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих аспектов указанное соединение представляет собой соединение-двойной ингибитор BRM/BRG1. В некоторых вариантах реализации соединение-двойной ингибитор BRM/BRG1 обладает сходной активностью в отношении как BRM, так и BRG1 (например, активность соединения в отношении BRM и BRG1 в пределах 10-кратного (например, менее чем в 5 раз, менее чем в 2 раза). В некоторых вариантах реализации активность соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 выше в отношении BRM. В некоторых вариантах реализации активность соединения-двойного ингибитора BRM/BRG1 выше в отношении BRG1. Например, в некоторых вариантах реализации соединение-двойной ингибитор BRM/BRG1 имеет IC_{50} или IP_{50} в отношении BRM, которое находится в пределах 10-кратного значения IC_{50} или IP_{50} в отношении BRG1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения роста опухоли меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный

способ включает введение указанному субъекту эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте изобретение настоящее изобретение относится к способу подавления метастатического прогрессирования меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, причем указанный способ включает введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления метастатической колонизации меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, причем указанный способ включает введение эффективного количества любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровня и/или активности BRG1 и/или BRM при меланоме, раке предстательной железы, раке молочной железы, раке кости, почечно-клеточной карциноме или гематологической раковой клетке, причем указанный способ включает приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством любого из вышеуказанных соединений или их фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов у субъекта имеется меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологическая клетка.

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 по меньшей мере на 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения, которое снижает уровень и/или активность BRG1 по меньшей мере на 50% (например, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения, которое снижает уровень и/или активность BRG1 по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRG1 по меньшей мере на 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном в течение по меньшей мере 12 часов (например, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часов, 24 часов, 30 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или более). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения, которое снижает уровень и/или активность BRG1 по меньшей мере на 5% (например, 6%, 7 %, 8 %, 9 %, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном в течение по меньшей мере 4 дней (например, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 14 дней, 28 дней или более).

В некоторых вариантах реализации любого из вышеуказанных аспектов эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM по меньшей мере на 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%,

70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения, которое снижает уровень и/или активность BRM по меньшей мере на 50% (например, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения, которое снижает уровень и/или активность BRM по меньшей мере на 90% (например, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%).

В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения снижает уровень и/или активность BRM по меньшей мере на 5% (например, на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25% , 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном в течение по меньшей мере 12 часов (например, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часов, 24 часов, 30 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или более). В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения, которое снижает уровень и/или активность BRM по меньшей мере на 5% (например, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) по сравнению с эталоном в течение по меньшей мере 4 дней (например, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 14 дней, 28 дней или более).

В некоторых вариантах реализации субъект болен раком. В некоторых вариантах реализации указанный рак экспрессирует белок BRG1 и/или BRM, и/или клетка или субъект идентифицированы как экспрессирующие BRG1 и/или BRM. В некоторых вариантах реализации указанный рак экспрессирует белок BRG1 и/или клетка или субъект идентифицированы как экспрессирующие BRG1. В некоторых вариантах реализации указанный рак экспрессирует белок BRM и/или клетка или субъект идентифицированы как экспрессирующие BRM. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой меланому (например, увеальную меланому, меланому слизистой оболочки или меланому кожи). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гематологический рак, такой как, например, множественная миелома, крупноклеточная лимфома, острый Т-клеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, иммуноглобулин А лямбда-миелома, диффузная смешанная гистиоцитарная и лимфоцитарная лимфома, В-клеточная лимфома, острый лимфобластный лейкоз (например, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз), диффузная крупноклеточная лимфома или неходжкинская лимфома. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы (например, ER-положительный рак молочной железы, ER-отрицательный рак молочной железы, тройной положительный рак молочной железы или тройной отрицательный рак молочной железы). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак кости (например, саркому Юинга). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой почечно-клеточную карциному (например, транслокационную почечно-клеточную карциному семейства микрофтальмия-ассоциированного транскрипционного фактора (Microphthalmia Transcription Factor (MITF)) (tRCC)). В некоторых вариантах реализации рак является метастатическим (например, рак распространился на печень). Метастатический рак может включать клетки, проявляющие миграцию и/или инвазию мигрирующих клеток, и/или включать клетки, проявляющие рекрутинг эндотелия и/или ангиогенез. В других вариантах реализации мигрирующий рак представляет

собой рак с миграцией клеток. В других вариантах реализации указанный рак с миграцией клеток представляет собой неметастатический рак с миграцией клеток. Метастатический рак может представлять собой рак, распространяющийся посредством посева на поверхность перитонеального, плеврального, перикардиального или субарахноидального пространств. В качестве альтернативы метастатический рак может представлять собой рак, распространяющийся через лимфатическую систему, или рак, распространяющийся гематогенным образом. Согласно некоторым вариантам реализации эффективное количество агента, снижающее уровень и/или активность BRG1 и/или BRM, представляет собой количество, эффективное для ингибирования метастатической колонизации рака в печени.

В некоторых вариантах реализации указанный рак содержит мутацию в GNAQ. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в GNA11. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в PLCB4. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в CYSLTR2. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в BAP1. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в SF3B1. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию в EIF1AX. В некоторых вариантах реализации рак содержит транслокацию TFE3. В некоторых вариантах реализации рак содержит транслокацию TFEB. В некоторых вариантах реализации рак содержит транслокацию MITF. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию EZH2. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию SUZ12. В некоторых вариантах реализации рак содержит мутацию EED.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение субъекту или приведение клетки в контакт с противоопухолевой терапией, например, химиотерапевтическим или цитотоксическим агентом, иммунотерапией, хирургическим вмешательством, лучевой терапией, термотерапией или фотокоагуляцией. В некоторых вариантах реализации указанная противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент, например, антиметаболит, антимитотик, противоопухолевый антибиотик, аспарагин-специфический фермент, бисфосфонаты, противоопухолевый агент, алкилирующий агент, ингибитор фермента восстановления ДНК, ингибитор гистондеацетилазы, кортикостероид, деметилирующий агент, иммуномодулирующее средство, ингибитор янус-ассоциированной киназы, ингибитор фосфинозитид-3-киназы, ингибитор протеасомы или ингибитор тирозинкиназы.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению применяют в сочетании с другой противораковой терапией, используемой для лечения увеальной меланомы, такой как хирургическое вмешательство, ингибитор MEK и/или ингибитор PKC. Например, в некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает выполнение хирургического вмешательства до, после или одновременно с введением соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение ингибитора MEK и/или ингибитора PKC до, после или одновременно с введением соединения согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации противораковую терапию и соединение согласно настоящему изобретению применяют в течение 28 дней друг за другом и каждое из них в количестве, которое при применении вместе является эффективным для лечения субъекта.

В некоторых вариантах реализации субъект или рак имеют и/или были идентифицированы как имеющие мутацию с потерей функции BRG1. В некоторых вариантах реализации субъект или рак имеют и/или были идентифицированы как имеющие мутацию с потерей функции BRM.

В некоторых вариантах реализации рак устойчив к одному или нескольким химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам (например, было определено, что рак устойчив к химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам, например, с помощью генетических маркеров, или, вероятно, будет устойчив к химиотерапевтическим или цитотоксическим агентам, например, рак, который не реагирует на химиотерапевтический или цитотоксический агент). В некоторых вариантах реализации рак не реагирует на один или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов. В некоторых вариантах реализации рак устойчив или не реагирует на дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфан, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4 (например, ипилимумаб), ингибитор PD-1 (например, ниволумаб или пембролизумаб), ингибитор PD-L1 (например, атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб), ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) (например, селуметиниб, биниметиниб или таметиниб) и/или ингибитор протеинкиназы C (PKC) (например, сотрастаурин или IDE196).

В некоторых вариантах реализации рак устойчив к ранее введенному терапевтическому средству, используемому для лечения увеальной меланомы, такому как ингибитор MEK или ингибитор PKC, или не реагирует на него. Например, в некоторых вариантах реализации рак устойчив к действию или не реагирует на ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) (например, селуметиниб, биниметиниб или таметиниб) и/или ингибитор протеинкиназы C (PKC) (например, сотрастаурин или IDE196).

Химические термины

Терминология, используемая в данном документе, предназначена для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения.

Для любого из следующих химических определений число, следующее за символом атома, указывает общее количество атомов этого элемента, которые присутствуют в конкретном химическом фрагменте. Понимают, что другие атомы, такие как атомы H, или замещающие группы, описанные в настоящем документе, могут присутствовать, при необходимости, для удовлетворения валентностей атомов. Например, незамещенная C_2 алкильная группа имеет формулу $–CH_2CH_3$. При использовании с группами, определенными в настоящем документе, ссылка на количество атомов углерода включает двухвалентный углерод в ацетальной и кетальной группах, но не включает карбонильный углерод в ацильной, сложноэфирной, карбонатной или карбаматной группах. Ссылка на количество атомов кислорода, азота или серы в гетероарильной группе включает только те атомы, которые образуют часть гетероциклического кольца.

Термин «ацил», используемый в настоящем документе, представляет собой H или алкильную группу, которая присоединена к исходной молекулярной группе через карбонильную группу, как определено в настоящем документе, и представлена формилом (т.е. карбоксальдегидной группой), ацетилом, трифторацетилом, пропионилом и бутаноилом. Типичные незамещенные ацильные группы включают от 1 до 6, от 1 до 11 или от 1 до 21 атома углерода.

Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода (например, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода).

Алкилен представляет собой двухвалентную алкильную группу. Термин «алкенил», используемый в данном документе, отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, содержащему двойную углерод-углеродную связь и содержащему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или 2 атома углерода).

Термин «алкинил», используемый в данном документе, отдельно или в сочетании с другими группами, относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, содержащему тройную углерод-углеродную связь и содержащему от 2 до 20 атомов углерода (например, от 2 до 16 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или 2 атома углерода).

Термин «амино», используемый в настоящем документе, представляет собой $–N(R^{N1})_2$, где каждый R^{N1} независимо представляет собой H, OH, NO_2, $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, *N*-защитную группу, алкил, алкокси, арил, арилалкил, циклоалкил, ацил (например, ацетил, трифторацетил или другие, описанные в настоящем документе), где каждая из указанных групп R^{N1} может быть необязательно замещена; или два R^{N1} объединяются с образованием алкилена или гетероалкилена, и где каждый R^{N2} независимо представляет собой H, алкил или арил. Аминогруппы согласно настоящему изобретению могут представлять собой незамещенную аминогруппу (т.е. $–NH_2$) или замещенную аминогруппу (т.е. $–N(R^{N1})_2$).

Термин «арил», используемый в настоящем документе, относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу из 6-12 атомов углерода, содержащему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил и 1H-инденил.

Термин «арилалкил», используемый в настоящем документе, представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой. Типичные незамещенные арилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил, C_1-C_{10} алкил C_6-C_{10} арил или C_1-C_{20} алкил C_6-C_{10} арил), такие как бензил и фенетил. В некоторых вариантах реализации каждый из алкила и арила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами-заместителями, как определено в настоящем документе для соответствующих групп.

Термин «азидо», используемый в данном документе, представляет собой группу $–N_3$.

Термин «мостиковый полициклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к мостиковой полициклической группе из 5-20 атомов углерода, содержащей от 1 до 3 мостиков.

Используемый в настоящем документе термин «циано» представляет собой группу –CN.

Термин «карбоциклил», используемый в настоящем документе, относится к неароматической C_3-C_{12} моноциклической, бициклической или трициклической структуре, в которой кольца образованы атомами углерода. Карбоциклильные структуры включают циклоалкильные группы и ненасыщенные карбоциклильные радикалы.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к насыщенному, неароматическому и моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть одновалентным или двухвалентным. Этот термин дополнительно иллюстрируется радикалами, такими как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и адамантил. Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, может также относиться к неароматической и моно- или поликарбоциклической кольцевой системе, конденсированной с ароматическим кольцом, если это указано.

Термин «галоген», используемый в настоящем документе, означает радикал фтора (фтор), хлора (хлор), брома (бром) или йода (йод).

Термин «гетероалкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, в которой один или более составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации гетероалкильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 группами-заместителями, как описано в настоящем документе для алкильных групп. Примерами гетероалкильных групп являются «алкокси», которые в контексте настоящего описания относятся к алкил-O- (например, метокси и этокси). Гетероалкилен представляет собой двухвалентную гетероалкильную группу. Термин «гетероалкенил», используемый в настоящем документе, относится к алкенильной группе, как определено в настоящем документе, в которой один или более составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации гетероалкенильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, как описано в настоящем документе для алкенильных групп. Примерами гетероалкенильных групп являются «алкенокси», которые в контексте настоящего описания относятся к алкенил-O-. Гетероалкенилен представляет собой двухвалентную гетероалкенильную группу. Термин «гетероалкинил», используемый в настоящем документе, относится к алкинильной группе, как определено в настоящем документе, в которой один или более составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах реализации гетероалкинильная группа может быть дополнительно замещена 1, 2, 3 или 4 замещающими группами, как описано в настоящем документе для алкинильных групп. Примерами гетероалкинильных групп являются «алкинокси», которые, как описано в настоящем документе, относятся к алкинил-O-. Гетероалкинилен представляет собой двухвалентную гетероалкинильную группу.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе, относится к ароматическому моно- или полициклическому радикалу из 5-12 атомов, имеющему по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 кольцевых атома, выбранных из азота, кислорода и серы, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Один или два кольцевых атома углерода гетероарильной группы могут быть заменены карбонильной группой. Примерами гетероарильных групп являются пиридил, пиразолил, бензооксазолил, бензоимидазолил, бензотиазолил, имидазолил, оксазолил и тиазолил.

Термин «гетероарилалкил», используемый в настоящем документе, представляет собой алкильную группу, замещенную гетероарильной группой. Типичные незамещенные гетероарилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7

до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил C_2-C_9 гетероарил, C_1-C_{10} алкил C_2-C_9 гетероарил или C_1-C_{20} алкил C_2-C_9 гетероарил). В некоторых вариантах реализации каждый из указанных алкила и гетероарила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами-заместителями, как определено в настоящем документе для соответствующих групп.

Термины «гетероцикл» и «гетероциклил», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к моно- или полициклическому радикалу, содержащему от 3 до 12 атомов, имеющему по меньшей мере одно кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома, выбранных из N, O и S. Гетероциклил может быть неароматическим, причем ни одно кольцо не является ароматическим. В качестве альтернативы, гетероциклил может быть ароматическим. Ароматический гетероциклил может называться гетероарилом, как описано в настоящем документе. Примеры гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими, морфолинил, тиоморфолинил, фурил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и 1,3-диоксанил.

Термин «гетероциклилалкил», используемый в настоящем документе, представляет собой алкильную группу, замещенную гетероциклильной группой. Типичные незамещенные гетероциклилалкильные группы содержат от 7 до 30 атомов углерода (например, от 7 до 16 или от 7 до 20 атомов углерода, такие как C_1-C_6 алкил C_2-C_9 гетероциклил, C_1-C_{10} алкил C_2-C_9 гетероциклил или C_1-C_{20} алкил C_2-C_9 гетероциклил). В некоторых вариантах реализации каждый из алкила и гетероциклила может быть дополнительно замещен 1, 2, 3 или 4 группами-заместителями, как определено в настоящем документе для соответствующих групп.

Используемый в настоящем документе термин «гидроксиалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную группой –OH.

Используемый в настоящем документе термин «гидроксил» представляет собой группу –OH.

Термин «*N*-защитная группа», используемый в настоящем документе, представляет собой группы, предназначенные для защиты аминогруппы от нежелательных реакций во время синтетических процедур. Обычно используемые *N*-защитные группы описаны в издании Greene, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3-е издание (John Wiley & Sons, New York, 1999). *N*-защитные группы включают, но не ограничиваются ими, ацильные, арилоильные или карбамильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, пивалоил, трет-бутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нитрофеноксиацетил, α-хлорбутирил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил и хиральные вспомогательные вещества, такие как защищенные или незащищенные D, L или D, L-аминокислоты, такие как аланин, лейцин и фенилаланин; сульфонилсодержащие группы, такие как бензолсульфонил и п-толуолсульфонил; карбаматобразующие группы, такие как бензилоксикарбонил, п-хлорбензилоксикарбонил, п-метоксибензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-20-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, 1-(п-бифенилил)-1-метилэтоксикарбонил, α,α-диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, бензгидрилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил, изопропилоксикарбонил, этоксикарбонил,

метоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 2,2,2,-трихлорэтоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, циклопентилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, циклогексилоксикарбонил и фенилтиокарбонил, арилалкильные группы, такие как бензил, трифенилметил и бензилоксиметил, и силильные группы, такие как триметилсилил. Предпочтительными *N*-защитными группами являются аллилоксикарбонил, формил, ацетил, бензоил, пивалоил, трет-бутилацетил, аланил, фенилсульфонил, бензил, трет-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz).

Используемый в настоящем документе термин «нитро» представляет собой группу $–NO_2$.

Используемый в настоящем документе термин «тиол» представляет группу –SH.

Алкильная, алкенильная, алкинильная, гетероалкильная, гетероалкенильная, гетероалкинильная, карбоциклильная (например, циклоалкильная), арильная, гетероарильная и гетероциклильная группы могут быть замещенными или незамещенными. При замещении обычно будет присутствовать от 1 до 4 заместителей, если не указано иное. Заместители включают, например: алкил (например, незамещенный и замещенный, где заместители включают любую группу, описанную в настоящем документе, например, арил, галоген, гидрокси), арил (например, замещенный и незамещенный фенил), карбоциклил (например, замещенный и незамещенный циклоалкил), галоген (например, фтор), гидроксил, гетероалкил (например, замещенный и незамещенный метокси, этокси или тиоалкокси), гетероарил, гетероциклил, амино (например, NH_2 или моно- или диалкиламино), азидо, циано, нитро или тиол. Арильная, карбоциклильная (например, циклоалкильная), гетероарильная и гетероциклильная группы также могут быть замещены алкилом (незамещенным и замещенным, таким как арилалкил (например, замещенный и незамещенный бензил)).

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерные рацематы или смеси диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы могут быть получены, например, разделением рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматография с хиральными адсорбентами или элюентами). То есть, некоторые из описанных соединений могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереоизомеры представляют собой соединения, различающиеся только своим пространственным расположением. Энантиомеры представляют собой пары стереоизомеров, зеркальные отображения 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 могут накладываться друг на друга. Диастереомеры представляют собой стереоизомеры, которые не связаны как зеркальные отображения, чаще всего потому, что они содержат два или более асимметрично замещенных атома углерода и представляют собой конфигурацию заместителей вокруг одного или более хиральных атомов углерода. Энантиомеры соединения могут быть получены, например, путем выделения энантиомера из рацемата с использованием одной или нескольких хорошо известных методик и способов, таких как, например, хиральная хроматография и основанные на ней способы разделения. Подходящая методика и/или способ выделения энантиомера соединения, описанного

в настоящем документе, из рацемической смеси может быть легко определен специалистами в данной области. «Рацемат» или «рацемическая смесь» означает соединение, содержащее два энантиомера, причем такие смеси не проявляют оптической активности; т.е. они не вращают плоскость поляризованного света. «Геометрический изомер» означает изомеры, которые различаются ориентацией атомов заместителей по отношению к двойной связи углерод-углерод, циклоалкильному кольцу или бициклической системе с мостиковой связью. Атомы (кроме H) на каждой стороне двойной связи углерод-углерод могут находиться в конфигурации E (заместители находятся на 25 противоположных сторонах двойной связи углерод-углерод) или Z (заместители ориентированы на одной стороне) конфигурации. «R», «S», «S*», «R*», «E», «Z», «цис» и «транс» указывают конфигурации относительно основной молекулы. Некоторые из раскрытых соединений могут существовать в атропоизомерных формах. Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер стерической деформации для вращения достаточно высок, чтобы обеспечить изоляцию конформеров. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены в виде отдельных изомеров путем изомер-специфичного синтеза, либо путем выделения из смеси изомеров. Обычные способы 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 35 каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хиральное вспомогательное вещество), или разделение изомерной смеси либо исходного материала, либо конечного продукта с использованием различных хорошо известных хроматографических методов. Когда стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер составляет по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе относительно других стереоизомеров. Когда одиночный энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Когда одиночный диастереомер назван или изображен структурой, изображенный или названный диастереомер имеет чистоту по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по массе. Процент оптической чистоты представляет собой отношение массы энантиомера или к массе энантиомера плюс масса его оптического изомера. Диастереомерная чистота по массе представляет собой отношение массы одного диастереомера к массе всех диастереомеров. Когда стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле относительно других стереоизомеров. Когда одиночный энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер имеет чистоту не менее 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Когда одиночный диастереомер назван или изображен структурой, изображенный или названный диастереомер имеет чистоту не менее 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по мольной доле. Процент чистоты по мольной доле представляет собой отношение количества молей энантиомера или количества молей энантиомера к количеству

молей его оптического изомера. Точно так же процент чистоты по мольной доле представляет собой отношение количества молей диастереомера или количества молей диастереомера к количеству молей его изомера. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает энантиомер соединения, свободный от соответствующего оптического изомера, рацемическую смесь соединения или смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет два или более хиральных центра, следует понимать, что это название или структура охватывает диастереомер, свободный от других диастереомеров, ряд диастереомеров, свободных от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси пар диастереомеров, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен по сравнению с другим диастереомером (-ами), или смеси диастереомеров, в которых один или более диастереомеров обогащены по сравнению с другими диастереоизомерами. Настоящее изобретение охватывает все эти формы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, соответствующее обычному пониманию специалиста в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в настоящем документе для применения в настоящем изобретении; также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не имеют ограничительного характера. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базах данных и другие источники, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь решающее значение.

Определения

В настоящей заявке, если иное не ясно из контекста, (i) термин, обозначаемый в английском языке предлогом «a», может пониматься как означающий «по меньшей мере один»; (ii) термин «или» можно понимать как означающий «и/или»; и (iii) термины «содержащий» и «включающий» можно понимать как охватывающие детализированные компоненты или этапы, независимо от того, представлены они сами по себе или вместе с одним или более дополнительными компонентами или этапами.

Используемые в настоящем документе термины «примерно» и «приблизительно» относятся к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже описываемого значения. Например, термин «примерно 5 нМ» указывает на диапазон от 4,5 до 5,5 нМ.

Используемый в настоящем документе термин «введение» относится к введению композиции (например, соединения или препарата, который включает соединение, описанное в настоящем документе) субъекту или системе. Введение животному (например, человеку) может осуществляться любым подходящим путем. Например, в некоторых вариантах реализации введение может быть бронхиальным (в том числе путем инстилляции бронхов), буккальным, энтеральным, внутрикожным, внутриартериальным, интрадермальным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным,

внутриопухолевым, внутривенным, внутрижелудочковым, через слизистую оболочку, интраназальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (включая интратрахеальную инстилляцию), чрескожным, вагинальным и витреальным.

Используемый в настоящем документе термин «комплекс BAF» относится к комплексу факторов, ассоциированных с BRG1 или HRBM, в клетке человека.

Используемый в настоящем документе термин «нарушение, связанное с комплексом BAF» относится к нарушению, которое вызвано уровнем активности комплекса BAF или зависит от указанного уровня.

Используемый в настоящем документе термин «мутация с потерей функции BRG1» относится к мутации в BRG1, которая приводит к снижению активности белка (например, снижение активности BRG1 по меньшей мере на 1%, например, на 2%, 5%, 10%, 25%, 50% или 100% снижение активности BRG1). Примеры мутаций с потерей функции BRG1 включают, но не ограничиваются ими, гомозиготную мутацию BRG1 и делецию на С-конце BRG1.

Используемый в настоящем документе термин «нарушение с потерей функции BRG1» относится к заболеванию (например, раку), которое характеризуется снижением активности BRG1 (например, снижение активности BRG1 по меньшей мере на 1%, например, на 2%, 5%, 10%, 25%, 50% или 100% снижение активности BRG1).

Термин «рак» относится к состоянию, вызванному пролиферацией злокачественных неопластических клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, лейкозы и лимфомы.

Используемый в настоящем документе термин «комбинированная терапия» или «вводимый в комбинации» означает, что субъекту вводят два (или более) различных агента или вида лечения как часть определенной схемы лечения конкретного заболевания или состояния. Схема лечения определяет дозы и периодичность введения каждого агента таким образом, чтобы эффекты отдельных агентов на субъекте перекрывались. В некоторых вариантах реализации доставка двух или более агентов является одновременной или параллельной, и указанные агенты могут быть объединены в состав. В некоторых вариантах реализации два или более агента не объединены в состав и вводятся последовательно как часть предписанной схемы. В некоторых вариантах реализации введение двух или более агентов или видов лечения в комбинации таково, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с нарушением, больше, чем то, которое наблюдалось бы при применении одного агента или лечения, осуществляемого отдельно, или в отсутствие другого. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергетическим). Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации может вводиться путем внутримышечной или внутривенной иньекции, тогда как другой терапевтический агент комбинации может вводиться перорально.

Под «определением уровня» белка или РНК подразумевается обнаружение белка или РНК способами, известными в данной области, прямо или косвенно. «Непосредственное

определение» означает выполнение процесса (например, выполнение анализа или теста на образце или «анализ образца» в соответствии с определением этого термина в настоящем документе) для получения физической единицы или значения. «Косвенное определение» относится к получению физической единицы или значения от другой стороны или источника (например, сторонней лаборатории, которая непосредственно получила физическую единицу или или значение). Методы измерения уровня белка обычно включают, но не ограничиваются ими, вестерн-блоттинг, иммуноблоттинг, иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммуноанализ (РИА), иммунопреципитацию, иммунофлуоресценцию, поверхностный плазмонный резонанс, хемилюминесценцию, флуоресцентную поляризацию, фосфоресценцию, иммуногистохимический анализ, матрикс-ассистируемую лазерную десорбцию/ионизацию во время пролета (MALDI-TOF), масс-спектрометрию, жидкостную хроматографию (ЖХ), микроцитометрию, микроскопию, сортировку клеток с активированной флуоресценцией (FACS) и проточную цитометрию, а также анализы на основе свойства белка, включая, но не ограничиваясь ими, ферментативную активность или взаимодействие с другими белками-партнерами. Способы измерения уровней РНК известны в данной области и включают, но не ограничиваются ими, количественную полимеразную цепную реакцию (кПЦР) и нозерн-блоттинг.

Под «пониженным уровнем» или «повышенным уровнем» белка или РНК подразумевается снижение или повышение, соответственно, уровня белка или РНК по сравнению с эталоном (например, снижение или увеличение примерно на 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 100%, примерно 150%, примерно 200%, примерно 300%, примерно 400%, примерно 500% или более; снижение или повышение более чем примерно на 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 50%, примерно 75%, примерно 100% или примерно 200% по сравнению с эталоном; снижение или повышение менее примерно в 0,01 раза, примерно в 0,02 раза, примерно в 0,1 раза, примерно в 0,3 раза, примерно в 0,5 раза, примерно в 0,8 раза или менее; или повышение более чем примерно в 1,2 раза, примерно в 1,4 раза, примерно в 1,5 раза, примерно в 1,8 раза, примерно в 2,0 раза, примерно в 3,0 раза, примерно в 3,5 раза, примерно в 4,5 раза, примерно в 5,0 раза, примерно в 10 раз, примерно в 15 раз, примерно в 20 раз, примерно в 30 раз, примерно в 40 раз, примерно в 50 раз, примерно в 100 раз, примерно в 1000 раз или более). Уровень белка может быть выражен в массовых/объемных долях (например, г/дл, мг/мл, мкг/мл, нг/мл) или в процентах по отношению к общему количеству белка в образце.

Под «снижением активности комплекса BAF» подразумевается снижение уровня активности, связанной с комплексом BAF, или связанный с ним последующий эффект. Неограничивающим примером снижения активности комплекса BAF является активация Sox2. Уровень активности комплекса BAF можно измерить любым способом, известным в данной области, например, способами, описанными у Kadoch et al. Cell, 2013, 153, 71-85, способы которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «ингибирование BRM» относится к блокированию или снижению уровня или активности каталитического связывающего домена АТФазы или бромодомена белка. Ингибирование BRM можно определить с использованием

способов, известных в данной области, например, анализа BRM-АТФазы, анализа Nano DSF или анализа клеток BRM-люциферазы.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» представляет собой композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, составленное с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и подходящее для введения млекопитающему, например, человеку. Как правило, фармацевтическую композицию производят или продают с одобрения государственного регулирующего органа как часть терапевтической схемы для лечения заболевания у млекопитающего. Фармацевтические композиции могут быть составлены, например, для перорального введения в стандартной лекарственной форме (например, таблетка, капсула, каплет, желатиновая капсула или сироп); для местного применения (например, в виде крема, геля, лосьона или мази); для внутривенного введения (например, в виде стерильного раствора, не содержащего частиц эмболов, и в системе растворителей, подходящей для внутривенного введения); или в любом другом фармацевтически приемлемом составе.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», используемое в настоящем документе, относится к любому ингредиенту, отличному от соединений, описанных в настоящем документе (например, носителю, способному суспендировать или растворять активное соединение) и обладающему свойствами по существу нетоксичного и невоспалительного у пациента. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, компрессионные добавки, разрыхлители, окрашивающие вещества (красители), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, ароматизаторы, отдушки, скользящие вещества (усилители текучести), смазывающие вещества, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратационные воды. Примеры наполнителей включают, но не ограничиваются ими: бутилированный гидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, цитрат натрия, крахмалгликолят натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин A, витамин E, витамин C и ксилит.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» означает любую фармацевтически приемлемую соль соединения, например, любое соединение **Формул I-III** . Фармацевтически приемлемые соли любого из соединений, описанных в настоящем документе, могут включать те, которые находятся в пределах здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли описаны в: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 и в Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. PH Stahl и CG Wermuth),

Wiley-VCH, 2008. Соли могут быть получены in situ во время окончательного выделения и очистки описанных в настоящем документе соединений или отдельно путем взаимодействия группы свободного основания с подходящей органической кислотой.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь ионизируемые группы, чтобы их можно было получать в виде фармацевтически приемлемых солей. Эти соли могут быть солями присоединения кислот, включающими неорганические или органические кислоты, или соли, в случае кислых форм соединений согласно настоящему изобретению, могут быть получены из неорганических или органических оснований. Часто соединения получают или применяют в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных в виде продуктов присоединения фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Подходящие фармацевтически приемлемые кислоты и основания и способы получения соответствующих солей хорошо известны в данной области. Соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включая неорганические и органические кислоты и основания. Типичные соли присоединения кислот включают ацетат, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат и валератные соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций и магний, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин и этиламин.

Под «эталоном» подразумевается любой полезный эталон, используемый для сравнения уровней белка или РНК. Эталоном может быть любой образец, стандарт, стандартная кривая или уровень, которые используются для целей сравнения. Эталоном может быть обычный эталонный образец или эталонный стандарт или уровень. «Эталонный образец» может быть, например, контролем, например, заданным значением отрицательного контроля, таким как «нормальный контроль» или предыдущий образец, взятый у того же субъекта; образец от нормального здорового субъекта, такой как нормальная клетка или нормальная ткань; образец (например, клетки или ткани) от субъекта, не имеющего заболевания; образец от субъекта, у которого диагностировано заболевание, но которого еще не лечили соединением согласно настоящему изобретению; образец от субъекта, которого лечили соединением согласно настоящему изобретению; или образец очищенного белка или РНК (например, любого из описанных в настоящем документе) в известной нормальной концентрации. Под «эталонным стандартом или уровнем» подразумевается значение или число, полученное из эталонного образца. «Нормальное контрольное значение» представляет собой предварительно определенное значение, указывающее на отсутствие болезни, например, значение, ожидаемое у здорового контрольного субъекта. Как правило, нормальное контрольное значение выражается в виде диапазона («между X и Y»), высокого порога («не выше X») или низкого порога («не ниже X»). Субъекта, у которого

измеренное значение находится в пределах нормального контрольного значения для конкретного биомаркера, обычно называют «в пределах нормы» для этого биомаркера. Нормальный эталонный стандарт или уровень может быть значением или числом, полученным от нормального субъекта, не имеющего заболевания или нарушения (например, рака); субъекта, которого лечили соединением согласно настоящему изобретению. В предпочтительных вариантах реализации эталонный образец, стандарт или уровень соответствуют образцу субъекта по меньшей мере по одному из следующих критериев: возраст, масса тела, пол, стадия заболевания и общее состояние здоровья. Стандартная кривая уровней очищенного белка или РНК, например, любого из описанных в настоящем документе, в пределах нормального эталонного диапазона также может быть использована в качестве эталона.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к любому организму, которому может быть введена композиция согласно настоящему изобретению, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают любое животное (например, млекопитающие, такие как мыши, крысы, кролики, не являющиеся человеком приматы и люди). Субъект может обращаться за лечением или нуждаться в нем, требовать лечения, получать лечение, получать лечение в будущем или быть человеком или животным, которое находится под наблюдением квалифицированного специалиста по поводу конкретного заболевания или состояния.

Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечили» или «лечение» означают терапевтическое лечение или любые меры, целью которых является замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания или получение благоприятных или желаемых клинических результатов. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, нарушения или заболевания; стабилизированное (т.е. не ухудшающееся) состояние, нарушение или заболевание; задержка начала или замедление состояния, нарушения или прогрессирования заболевания; улучшение состояния, нарушения или болезненного состояния или ремиссия (частичная или полная); улучшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра, не обязательно различимого пациентом; или оздоровление или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает в себя получение клинически значимого ответа без чрезмерных уровней побочных эффектов. «Лечение» также может означать продление выживаемости в сравнении с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Соединения согласно настоящему изобретению также можно использовать для «профилактического лечения» или «предотвращения» нарушения, например, у субъекта с повышенным риском развития нарушения.

Используемые в настоящем документе термины «вариант» и «производное» используются взаимозаменяемо и относятся к природным, синтетическим и полусинтетическим аналогам соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в настоящем документе. Вариант или производное соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в настоящем документе, может сохранять или улучшать биологическую активность исходного материала. Подробности одного или более вариантов реализации настоящего изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

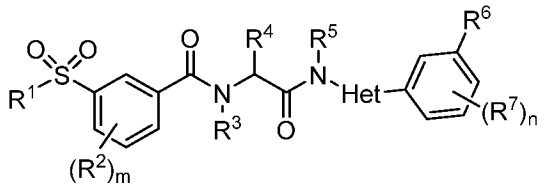
ФИГ. 1 представляет собой график, иллюстрирующий ингибирование клеточной пролиферации нескольких линий раковых клеток ингибитором BRG1/BRM (Соединение A).

ФИГ. 2A и **2B** представляют собой графики, иллюстрирующие ингибирование пролиферации клеток увеальной меланомы ингибитором BRG1/BRM (соединение A), ингибитором MEK (селуметиниб) и ингибитором PKC (LXS196).

ФИГ. 3 представляет собой график, иллюстрирующий ингибирование клеточной пролиферации нескольких линий раковых клеток ингибитором BRG1/BRM (Соединение A).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для ингибирования BRG1 и/или BRM. Эти соединения могут быть применены для модуляции активности комплекса BAF, например, для лечения нарушения, связанного с BAF, такого как рак. Типичные соединения, описанные в настоящем документе, включают соединения, имеющие структуру согласно **Формуле I-IIIa** :



Формула I,

где m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 разветвленный алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный амино;

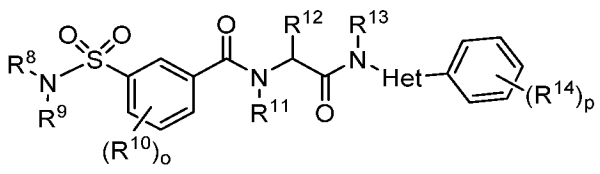
R^3 и R^5 независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

Het представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл;

R^6 представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, карбоксил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил; и

R^7 представляет собой циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;



Формула II,

где n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или R^9 объединяется с R^{10} и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8-членного кольца;

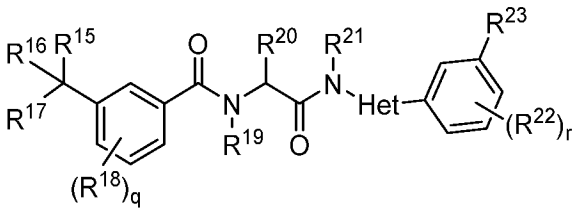
каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{10}объединяется с R^9 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8 -членного кольца;

R^{11} и R^{13} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{12} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой необязательно замещенный амид, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, карбоксил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или C_6-C_{10} арил;

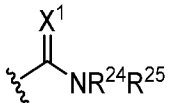


Формула III,

где q и r независимо равны 0, 1, 2, 3 или 4;

R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_1 C_6 алкил или галоген, или R^{15} объединяется с R^{17} и атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 перфторалкил, или R^{16} объединяется с R^{18} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила, или R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{17} представляет собой циано, необязательно замещенный амино, гидрокси, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил или  , или R^{17} объединяется с R^{18} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

X^1 представляет собой O или –N-OH;

каждый R^{18} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8

циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила, или R^{18} объединяется с R^{17} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{19}, R^{21}, R^{24} и R^{25} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{20} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

каждый R^{22} независимо представляет собой гидрокси, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{22} объединяется с R^{23} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{23} независимо представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, или R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила; или



Формула IIIa,

где E представляет собой водород, гидрокси, амино, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил, необязательно замещенный силил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил;

D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил;

R^{19} и R^{21} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^{20} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или две группы R^{20} объединяются с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил;

A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

R^{23} независимо представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, или R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру любого из соединений 1-11 в Таблице 2, 12-47 в Таблице 1a, 48-109 в Таблице 3a, 110-129 в Таблице 1б, 130 или 131 Таблицы 2b, 132-268 Таблицы 3b или 269-444 Таблицы 3c.

В настоящем документе описаны другие варианты реализации, а также иллюстративные способы синтеза и получения этих соединений.

Фармацевтическое применение

Соединения, описанные в настоящем документе, подходят для применения в способах согласно настоящему изобретению и авторы, хотя не связаны теорией, полагают, что они проявляют свою способность модулировать уровень, состояние и/или активность комплекса BAF, т.е. путем ингибирования активности белков BRG1 и/или BRM в комплексе BAF у млекопитающего. Нарушения, связанные с комплексом BAF, включают, но не ограничиваются ими, нарушения, связанные с мутацией с потерей функции BRG1.

Один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения нарушений, связанных с мутациями с потерей функции BRG1, таких как рак (например, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиома, рак молочной железы, меланома, немеланомный рак кожи, рак эндометрия или рак полового члена) у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах реализации соединение вводят в количестве и в течение времени, эффективных для достижения одного или более (например, двух или более, трех или более, четырех или более) из: (a) уменьшения размера опухоли, (б) уменьшения скорости роста опухоли, (c) повышенная гибель опухолевых клеток (d) замедление прогрессирования опухоли, (e) уменьшение количества метастазов, (f) снижение скорости метастазирования, (g) снижение рецидива опухоли (h) увеличение выживаемости субъекта, (i) повышенная выживаемость субъекта без прогрессирования.

Лечение рака может привести к уменьшению размера или объема опухоли. Например, после лечения размер опухоли уменьшается на 5% или более (например, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более) по сравнению с его размером до лечения. Размер опухоли можно измерять любым воспроизводимым способом измерения. Например, размер опухоли может быть измерен как диаметр опухоли.

Лечение рака может дополнительно привести к уменьшению числа опухолей. Например, после лечения количество опухолей уменьшается на 5% или более (например, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более) по сравнению с показателем до лечения. Количество опухолей можно измерить любым воспроизводимым способом измерения, например, количество опухолей можно измерить путем подсчета опухолей, видимых невооруженным глазом, или при определенном увеличении (например, 2-кратном, 3-кратном, 4-кратном, 5-кратном, 10-кратном или 50-кратном увеличении).

Лечение рака может привести к уменьшению количества метастатических узлов в других тканях или органах, удаленных от места первичной опухоли. Например, после лечения количество метастатических узлов уменьшается на 5% или более (например, на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более) по сравнению с показателем до лечения. Количество

метастатических узлов можно измерить любым воспроизводимым способом измерения. Например, количество метастатических узлов можно измерить путем подсчета метастатических узлов, видимых невооруженным глазом, или при определенном увеличении (например, 2-кратном, 10-кратном или 50-кратном).

Лечение рака может привести к увеличению среднего времени выживания популяции субъектов, получавших лечение согласно настоящему изобретению, по сравнению с популяцией субъектов, не получавших лечение. Например, среднее время выживания увеличивается более чем на 30 дней (более 60 дней, 90 дней или 120 дней). Увеличение среднего времени выживания популяции может быть измерено любым воспроизводимым способом. Увеличение среднего времени выживания популяции может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после начала лечения соединением согласно настоящему изобретению. Увеличение среднего времени выживания популяции также может быть измерено, например, путем расчета для популяции средней продолжительности выживания после завершения первого раунда лечения фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению.

Лечение рака также может приводить к снижению уровня смертности популяции субъектов, получавших лечение, по сравнению с популяцией, не получавшей лечение. Например, уровень смертности снижается более чем на 2% (например, более чем на 5%, 10% или 25%). Снижение уровня смертности популяции субъектов, получавших лечение, может быть измерено любым воспроизводимым способом, например, путем расчета для популяции среднего количества смертей, связанных с заболеванием, за единицу времени после начала лечения фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению. Снижение уровня смертности в популяции также может быть измерено, например, путем расчета для популяции среднего количества смертей, связанных с заболеванием, в единицу времени после завершения первого раунда лечения фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению.

Типичные виды рака, которые можно лечить с помощью настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, рак эндометрия, рак пищевода и желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и желчевыводящих путей, саркому мягких тканей, рак яичников, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак кости, неходжкинскую лимфому, рак предстательной железы, эмбриональную опухоль, герминогенную опухоль, рак шейки матки, рак щитовидной железы , рак слюнной железы, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, саркому матки, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак ЦНС, опухоль тимуса, адренокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкой кишки и рак полового члена.

Комбинированные составы и их применение

Соединения согласно настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более терапевтическими агентами. В частности, терапевтический агент может представлять собой агент, который лечит или профилактически лечит любой рак, описанный в настоящем документе.

Комбинированные варианты терапии

Соединение согласно настоящему изобретению можно применять по отдельности или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, например, другими агентами, которые лечат рак или связанные с ним симптомы, или в комбинации с другими видами лечения для лечения рака. При комбинированном лечении дозы одного или более терапевтических соединений могут быть снижены по сравнению со стандартными дозами при введении по отдельности. Например, дозы могут быть определены эмпирически из комбинаций и перестановок лекарственных средств или могут быть выведены с помощью изоболографического анализа (например, Black et al., Neurology 65:S3-S6, 2005). В этом случае дозировки соединений в сочетании должны обеспечивать терапевтический эффект.

В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент (например, цитотоксический агент или другое химическое соединение, подходящее для лечения рака). К ним относятся алкилирующие агенты, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и родственные ингибиторы, алкалоиды барвинка, эпиподопииллотоксины, антибиотики, L-аспарагиназа, ингибиторы топоизомеразы, интерфероны, координационные комплексы платины, антрацендионзамещенная мочевина, производные метилгидразина, адренокортикальные супрессанты, адренокортикостероиды, прогестины, эстрогены, антиэстрогены, андрогены, антиандрогены и аналог гонадотропин-рилизинг-гормона. Также включены 5-фторурацил (5-FU), лейковорин (LV), иринотекан, оксалиплатин, капецитабин, паклитаксел и доксетаксел. Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбокен, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилоломеламин; ацетогенины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая синтетические аналоги адозелезин, карцелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элейтеробин; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихимицин, особенно калихимицин гаммаII и калихимицин омегаII (см., например, Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994)); динемицин, включая динемицин A; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностатина и связанные с ним хромопротеиновые энедииновые хромофоры-антибиотики, аклациномизины, актиномицин, аутраницин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, Адриамицин® (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофенольная

кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, келамицин, родорубицин, стрептогрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностатин; зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолона, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антагонисты функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; заменитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфомитин; эллиптиний ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK®-полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Юджин, штат Орегон); разоксан; ризоксин; сизофуран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2'"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин T-2, верракурин A, роридин A и ангидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронтит; митолактол; пипроброман; гацитозин; арабинозид («Ара-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, Таксол® паклитаксел (Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, штат Нью-Джерси), АБраксан®, свободная от кремофора альбуминовая нанокомпозиция паклитаксела (American Pharmaceutical Partners, Шаумберг, штат Иллинойс) и Таксотер® доцетаксел (Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция); хлорамбуцил; Гемзар® гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; Навелбин® винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (например, CPT-11), ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметиллорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных веществ. Два или более химиотерапевтических агента можно использовать в коктейле для введения в комбинации с первым описанным в настоящем документе терапевтическим агентом. Подходящие режимы дозирования комбинированной химиотерапии известны в данной области и описаны, например, в Saltz et al. (1999) Proc ASCO 18:233a и Douillard et al. (2000) Lancet 355:1041-7.

В некоторых вариантах реализации второй терапевтический агент представляет собой терапевтический агент, который является биологическим препаратом, таким как цитокин (например, интерферон или интерлейкин (например, IL-2)), используемым при лечении рака. В некоторых вариантах реализации биологический препарат представляет собой антиангиогенный агент, такой как анти-VEGF агент, например, бевацизумаб (Авастин®). В некоторых вариантах реализации биологический препарат представляет собой биологический препарат на основе иммуноглобулина, например, моноклональное антитело (например, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок Fc или его функциональный фрагмент), которое агонизирует мишень для стимуляции противоракового ответа или противодействует антигену,

важному для рака. Такие агенты включают Ритуксан (Ритуксимаб); Зенапакс (Даклизумаб); Симулект (Базиликсимаб); Синагис (Паливизумаб); Ремикейд (Инфликсимаб); Герцептин (Трастузумаб); Милотарг (Гемтузумаб озогамицин); Кампат (Алемтузумаб); Зевалин (Ибритумомаб тиуксетан); Хумира (Адалимумаб); Ксолар (Омализумаб); Бексар (Тозитумомаб-I-131); Раптива (Эфализумаб); Эрбитукс (Цетуксимаб); Авастин (Бевацизумаб); Тисабри (Натализумаб); Актемра (Тоцилизумаб); Вектибикс (Панитумумаб); Луцентис (Ранибизумаб); Солирис (Экулизумаб); Цимзия (Цертолизумаб пегол); Симпони (Голимумаб); Иларис (Канакинумаб); Стелара (Устекинумаб); Арзерра (Офатумумаб); Пролиа (Деносумаб); Нумакс (Мотавизумаб); ABThrax (Раксибакумаб); Бенлиста (Белимумаб); Ервой (Ипилимумаб); Адцетрис (Брентуксимаб Ведотин); Перьета (Пертузумаб); Кадсила (Адо-трастузумаб эмтанзин); и Газива (Обинутузумаб). Также включены конъюгаты антитело-лекарственное средство.

Второй агент может быть терапевтическим агентом, который представляет собой немедикаментозное лечение. Например, второй терапевтический агент представляет собой лучевую терапию, криотерапию, гипертермию и/или хирургическое иссечение опухолевой ткани.

Второй агент может представлять собой ингибитор контрольной точки. В одном варианте реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой ингибирующее антитело (например, моноспецифическое антитело, такое как моноклональное антитело). Антитело может быть, например, гуманизированным или полностью человеческим. В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой слитый белок, например, слитый белок Fc-рецептора. В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой агент, такой как антитело, которое взаимодействует с белком контрольной точки. В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой агент, такой как антитело, которое взаимодействует с лигандом белка контрольной точки. В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) CTLA-4 (например, антитело против CTLA4, такое как ипилимумаб/Ервой или тремелимумаб). В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PD-1 (например, ниволумаб/Опдиво®; пембролизумаб/Кейтруда®; пидилизумаб/CT-011). В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) PDL1 (например, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559). В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или слитый Fc или низкомолекулярный ингибитор) PDL2 (например, слитый белок PDL2/Ig, такой как AMP 224). В некоторых вариантах реализации указанный ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор (например, ингибирующее антитело или низкомолекулярный ингибитор) B7-H3 (например, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, лиганды семейства 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 или их комбинации.

В любом из вариантов реализации изобретения, описанных в настоящем документе, первый и второй терапевтические агенты вводят одновременно или последовательно, в любом порядке. Первый терапевтический агент можно вводить сразу, до 1 часа, до 2 часов, до 3 часов,

до 4 часов, до 5 часов, до 6 часов, до 7 часов, до, 8 часов, до 9 часов, до 10 часов, до 11 часов, до 12 часов, до 13 часов, 14 часов, до 16 часов, до 17 часов, до 18 часов, до 19 часов до 20 часов , до 21 часа, до 22 часов, до 23 часов, до 24 часов или до 1-7, 1-14, 1-21 или 1-30 дней до или после второго терапевтического агента.

Фармацевтические композиции

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно входят в состав фармацевтических композиций для введения млекопитающему, предпочтительно человеку, в биологически совместимой форме, пригодной для введения in vivo. Соответственно, в одном аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению в смеси с подходящим разбавителем, носителем или вспомогательным веществом.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в форме свободного основания, в форме солей, сольватов и в качестве пролекарств. Все формы входят в объем настоящего изобретения. В соответствии со способами согласно настоящему изобретению описанные соединения или их соли, сольваты или пролекарства можно вводить пациенту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить, например, перорально, парентерально, трансбуккально, сублингвально, назально, ректально, посредством пластыря, помпы или трансдермально, и фармацевтические композиции составляют соответствующим образом. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, интратекальный, ректальный и местный способы введения. Парентеральное введение может быть осуществлено путем непрерывной инфузии в течение выбранного периода времени.

Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, например, с инертным разбавителем или с усваиваемым съедобным носителем, или оно может быть заключено в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, или оно может быть спрессовано в таблетки, или оно может быть включено непосредственно в диету с пищей. Для перорального терапевтического введения соединение согласно настоящему изобретению может быть включено во вспомогательное вещество и применяться в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов и капсул-имплантатов. Соединение согласно настоящему изобретению можно также вводить парентерально. Растворы соединения согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, ДМСО и их смесях со спиртом или без него, а также в маслах. При обычных условиях хранения и применения такие препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих препаратов описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20-е изд.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), опубликованной в 1999 г. Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения,

включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить при помощи шприца. Композиции для назального введения могут быть для удобства составлены в форме аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные лекарственные формы обычно содержат раствор или тонкодисперсную суспензию активного вещества в физиологически приемлемом водном или неводном растворителе, и обычно они представлены в разовом или многодозовом количестве в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или сменного баллона для применения с распылительным устройством. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор разовой дозы, или аэрозольный дозатор, оснащенный дозирующим клапаном, который следует выбросить после применения. Если лекарственная форма содержит аэрозольный дозатор, она будет содержать газ-вытеснитель, который может представлять собой сжатый газ, например, сжатый воздух или органический газ-вытеснитель, такой как фторохлорзамещённый углеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут принимать форму насосов-распылителей. Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, леденцы и пастилки, в которых активный ингредиент составлен с носителем, таким как сахар, гуммиарабик, трагакант, желатин и глицерин. Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозиториев, содержащих обычную основу для суппозиториев, такую как масло какао. Соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить внутрь опухоли, например, в виде внутриопухолевой инъекции. Внутриопухолевая инъекция представляет собой инъекцию непосредственно в сосудистую сеть опухоли и специально предназначена для дискретных, солидных, доступных опухолей. Также может быть целесообразным местное, региональное или системное введение. Соединение, описанное в настоящем документе, можно с успехом вводить в контакт путем введения инъекции или нескольких инъекций в опухоль, расположенных, например, с интервалом приблизительно 1 см. В случае хирургического вмешательства настоящее изобретение можно использовать до операции, например, для того, чтобы сделать неоперабельную опухоль подлежащей резекции. При необходимости также можно применять непрерывное введение, например, путем имплантации катетера в опухоль или в сосудистую сеть опухоли.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить животному, например, человеку, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, как указано в настоящем документе, доля которых определяется растворимостью и химической природой соединения, выбранным путем введения, и стандартной фармацевтической практикой.

Дозировки

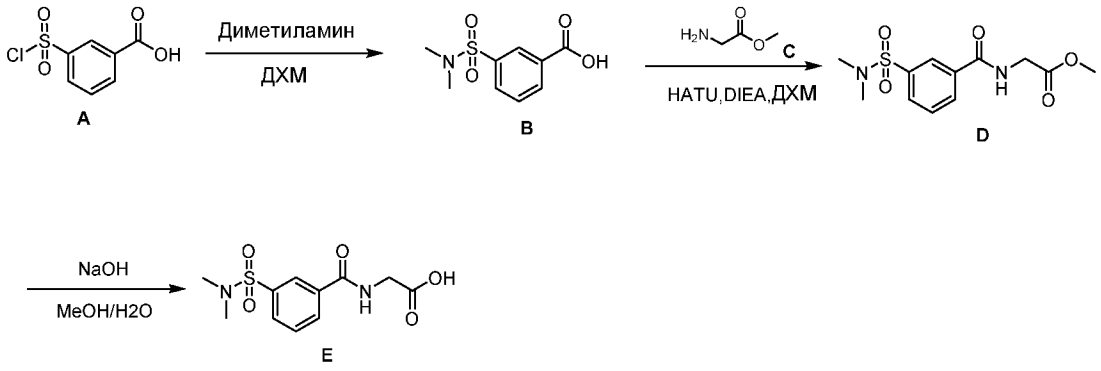
Дозировка соединений согласно настоящему изобретению и/или композиций, содержащих соединение согласно настоящему изобретению, может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения; способ введения; возраст, состояние здоровья и масса тела реципиента; характер и выраженность симптомов; частота лечения и тип сопутствующего лечения, если таковое имеется; и скорость клиренса соединения у животного, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить подходящую

дозировку на основе вышеуказанных факторов. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть первоначально введены в подходящей дозировке, которая может быть скорректирована по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. В целом, удовлетворительные результаты могут быть получены при введении соединений согласно настоящему изобретению человеку в суточной дозе, например, от 0,05 мг до 3000 мг (измеряемой в виде твердой формы). Диапазоны доз включают, например, 10-1000 мг (например, 50-800 мг). В некоторых вариантах реализации вводят 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг соединения.

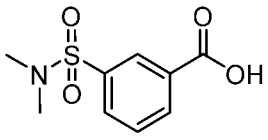
В качестве альтернативы количество дозировки можно рассчитать, используя массу тела пациента. Например, доза соединения или его фармацевтической композиции, вводимая пациенту, может составлять от 0,1 до 50 мг/кг (например, 0,25-25 мг/кг). В иллюстративных неограничивающих вариантах реализации доза может составлять от 0,5 до 5,0 мг/кг (например, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг/кг) или от 5,0 до 20 мг/кг (например, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг/кг).

Примеры

Пример 1. Получение 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение B) и 2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]уксусной кислоты (Промежуточное соединение E)



Стадия 1: Получение 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение B)

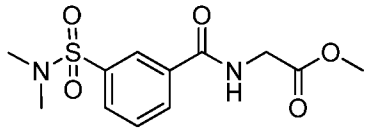


B

К раствору 3-хлорсульфонилбензойной кислоты (10 г, 45,32 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли диметиламин (2 М, 74,79 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл). Органический слой отбрасывали. К водной фазе добавляли водный раствор HCl (1 н.) для доведения pH до 4, затем экстрагировали ЭА (100 мл x 3), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт промывали 2-метокси-2-метилпропаном (20 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (8,1 г, 35,33 ммоль,

выход 77,95%) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=230,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,56 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 2,62 (с, 6H) ppm.

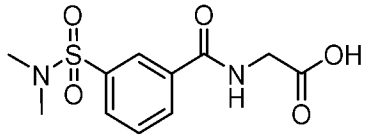
Стадия 2: Получение метил-2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору промежуточного соединения B (2,5 г, 10,91 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли HATU (4,56 г, 12,00 ммоль) и DIPEA (4,23 г, 32,72 ммоль, 5,70 мл) при 20°C, смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем добавляли метил-2-аминоацетат (1,64 г, 13,09 ммоль, соль HCl), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Промывали объединенный органический слой солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, ПЭ:ЭА=от 5:1 до 1:1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения D (3,4 г, 10,53 ммоль, выход 96,55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=301,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,31–9,28 (м, 1H), 8,22–8,18 (м, 2H), 7,94–7,92 (м, 1H), 7,92–7,79 (м, 1H), 4,06 -4,05 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,64 (с, 6H).

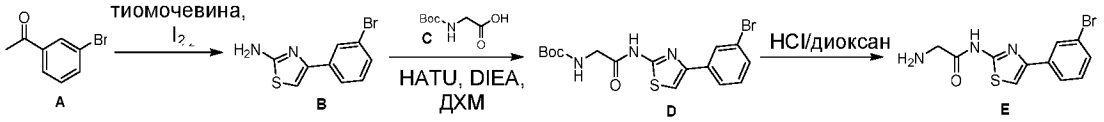
Стадия 3: Получение 2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]уксусной кислоты (Промежуточное соединение E)



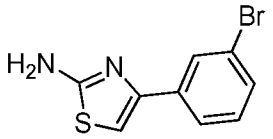
E

К раствору Промежуточного соединения D (3,4 г, 11,32 ммоль) в MeOH (23 мл) добавляли раствор NaOH (905,60 мг, 22,64 ммоль) в H_2O (11 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли водный раствор HCl (1 н.) для доведения pH до 5 и затем экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Промывали органическую фазу солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с 2-метокси-2-метилпропаном (15 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения E (1,8 г, 6,22 ммоль, выход 54,98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=287,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,66 (br.s, 1H), 9,21–9,19 (м, 1H), 8,22–8,18 (м, 2H), 7,93–7,91 (м, 1H), 7,80 -7,78 (м, 1H), 3,95 (д, J= 5,6 Гц, 2H), 2,64 (с, 6H).

Пример 2. Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение D) и получение 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение E)



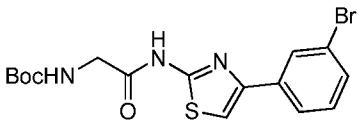
Стадия 1: Получение 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (Промежуточное соединение B)



B

К смеси 1-(3-бромфенил)этанона (473 г, 2,38 моль, 313,25 мл) и тиомочевины (361,78 г, 4,75 моль) добавляли I_2 (603,14 г, 2,38 моль, 478,68 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь растирали с МТБЭ (5 л) и затем фильтровали для удаления всего непрореагировавшего йода и ацетофенона. Осадок на фильтре помещали в ледяную воду (4 л) и обрабатывали 25% $NH_3 \cdot H_2O$ до pH=9-10. Суспензию перемешивали при 25°C в течение 15 мин, затем фильтровали и промывали водой (1 л), получая влажное твердое вещество. Влажное твердое вещество растворяли в ЭА (4 л) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (1 л x 2) и солевым раствором (1 л). Слой ЭА сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с ПЭ/ЭА=100:1 (4 л) при 25°C в течение 3 ч, затем суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали ПЭ (1 л) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (450 г, 1,69 моль, выход 71,20%, чистота 95,93%) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [^{79}BrM+H$^+$] = 254,9. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,98-7,97 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 2H).

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение D)

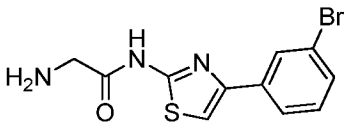


D

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (82,40 г, 470,34 ммоль), HATU (178,84 г, 470,34 ммоль) и DIEA (151,97 г, 1,18 моль, 204,81 мл) в ДХМ (1000,00 мл) добавляли Промежуточное соединение B (100,00 г, 391,95 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали насыщ. лимонной кислотой (500 мл x 4) и солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (200,0 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (100 г, 241,89 ммоль, выход 61,71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [^{81}BrM+H]$^+$ = 413,8. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ =

12,29 (s, 1H), 8,09 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 1,39 (s, 9H) ppm.

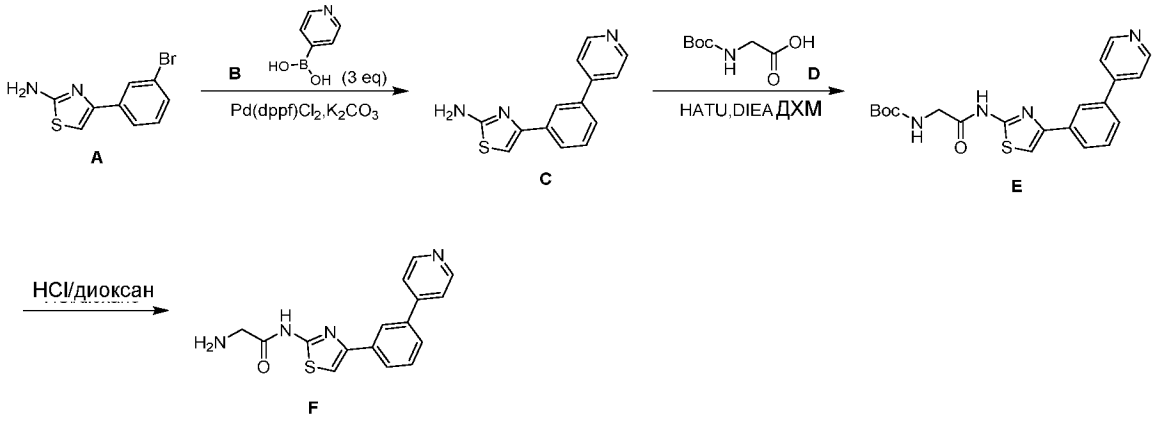
Стадия 3: Получение 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение E)



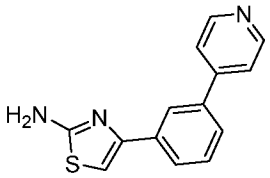
E

Смесь Промежуточного соединения D (10 г, 24,25 ммоль) в HCl/диоксане (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения E (8,4 г, неочищенный, HCl) в виде твердого белого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=313,8

Пример 3. Получение 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



Стадия 1: Получение 4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-амина (Промежуточное соединение C).

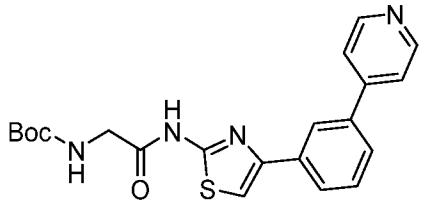


C

К раствору 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (10 г, 39,20 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (14,45 г, 117,59 ммоль) и K_2CO_3 (16,25 г, 117,59 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (30 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1 г, 1,37 ммоль) в атмосфере N_2, смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), экстрагировали ЭА (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали кристаллизацией из смеси ДХМ/МТБЭ=1:20 (200 мл) и фильтровали, получая промежуточное соединение C (9,5 г, 36,33 ммоль, выход 92,69%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 254,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d,

J=8,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (d,J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 2H) ppm.

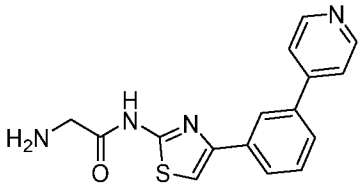
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (9,85 г, 56,25 ммоль), HATU (21,39 г, 56,25 ммоль) и DIPEA (14,54 г, 112,51 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли промежуточное соединение C (9,5 г, 37,50 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Образовывался осадок. Реакционную смесь фильтровали, получая твердое вещество желтого цвета. Неочищенный продукт растирали с ЭА (300,0 мл) и MeOH (50,0 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения E (11 г, 25,89 ммоль, выход 69,03%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 411,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 12,32 (br s, 1H), 8,69 - 8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 3H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 3,88 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

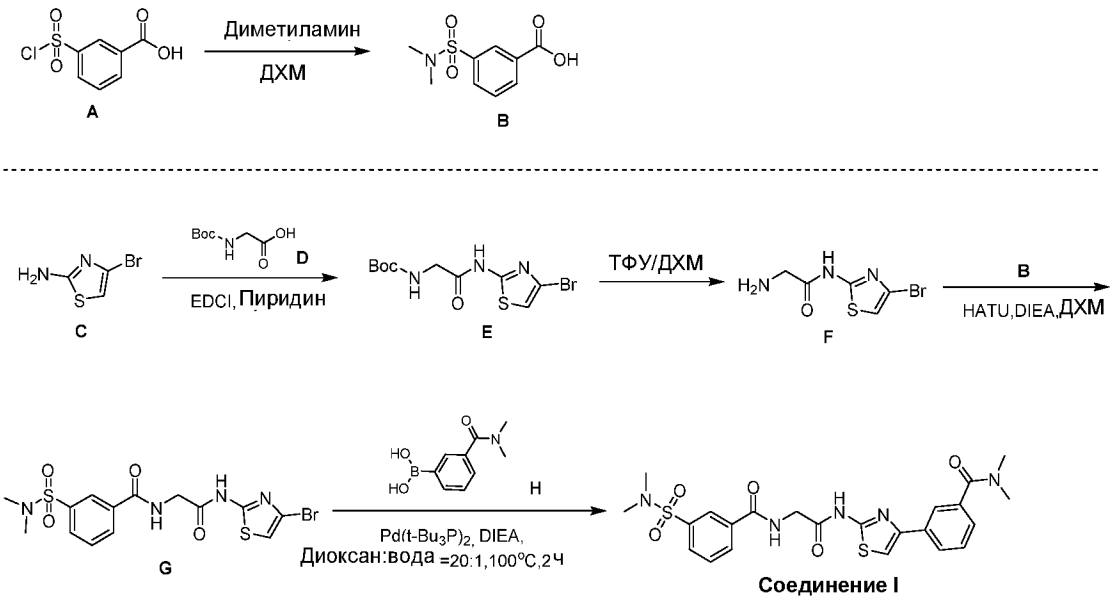
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



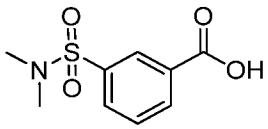
F

К раствору Промежуточного соединения E (11 г, 26,80 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 4M HCl/EtOAc (20 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали путем растирания с ЭА (200 мл) и МТБЭ (50 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения F (12 г, соль HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 311,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ8,92 (d, J=6,8 Гц, 2H), 8,52 - 8,47 (m, 3H), 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (m, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 4,04 (s, 2H) ppm.

Пример 4. Получение 3-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]-N,N-диметилбензамид (Соединение 1)



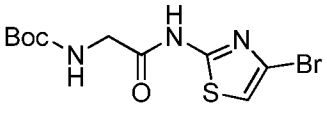
Стадия 1: Получение 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К раствору 3-хлорсульфонилбензойной кислоты (10 г, 45,32 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли диметиламин (2 М, 74,79 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл). Органический слой отбрасывали. К водной фазе добавляли водный раствор HCl (1 н.) для доведения pH до 4, затем экстрагировали ЭА (100 мл x 3), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт промывали 2-метокси-2-метилпропаном (20 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (8,1 г, 35,33 ммоль, выход 77,95%) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=230,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,56 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 2,62 (с, 6H) ppm.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение E)

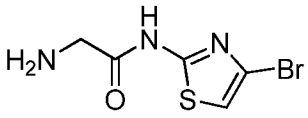


E

К раствору 4-бромтиазол-2-амина (3 г, 16,76 ммоль) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (4,40 г, 25,13 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли EDCI (16,06 г, 83,78 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении для удаления пиридина. Остаток разбавляли 0,5 н. HCl (100 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 7/1 до 3:1) с получением Промежуточного соединения E (2,2 г, 6,44 ммоль, выход 38,40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{79}BrM+23]^+$=358,1.

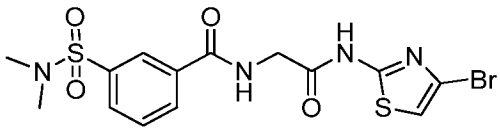
Стадия 3: Получение 2-амино-N-(4-бромтиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения E (1,28 г, 3,80 ммоль) в ДХМ (13 мл) добавляли ТФУ (1,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (10 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения F (800 мг, 2,28 ммоль, выход 60,09%, соль ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{79}BrM+23]^+$=258,1.

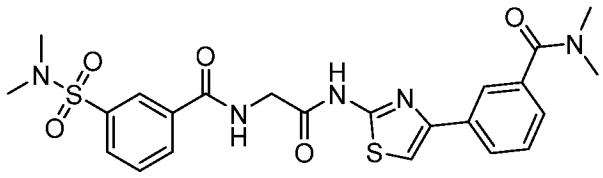
Стадия 4: Получение N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]-3-(диметилсульфамоил)бензамида (Промежуточное соединение G)



G

К раствору Промежуточного соединения B (576,22 мг, 2,51 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли HATU (1,30 г, 3,43 ммоль) и DIEA (1,77 г, 13,71 ммоль, 2,39 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часов. Затем добавляли Промежуточное соединение F (800 мг, 2,28 ммоль, соль ТФУ), и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения G (850 мг, 1,90 ммоль, выход 83,16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}$ BrM+H]$^+$ =449,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,61 (s, 1H), 9,31-9,28 (m, 1H), 8,25-8,21(m, 2H), 7,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,20-4,19 (m, 1H), 2,64 (s, 6H) ppm.

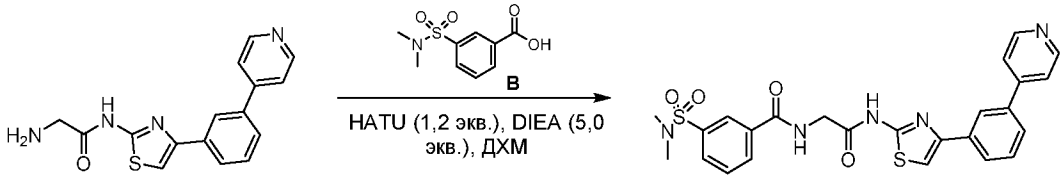
Стадия 5: Получение 3-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]-N,N-диметилбензамида (Соединение 1)



Соединение 1

К раствору Промежуточного соединения G (50 мг, 111,78 мкмоль) и Промежуточного соединения H (64,72 мг, 335,33 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (28,56 мг, 55,89 мкмоль) и DIEA (72,23 мг, 558,88 мкмоль, 97,34 мкл) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 30°C появлялось большое количество твердого вещества. Смесь фильтровали и растирали в этилацетате (3 мл), получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (1 мл) и ДМСО (1 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 30%-60%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 1 (14,46 мг, 27,69 мкмоль, выход 24,77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=516,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,47 (s, 1H), 9,30-9,29 (m, 1H), 8,23-8,27(m, 2H), 7,98-7,93 (m, 3H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,01-2,94 (m, 6H), 2,67 (s, 6H) ppm.

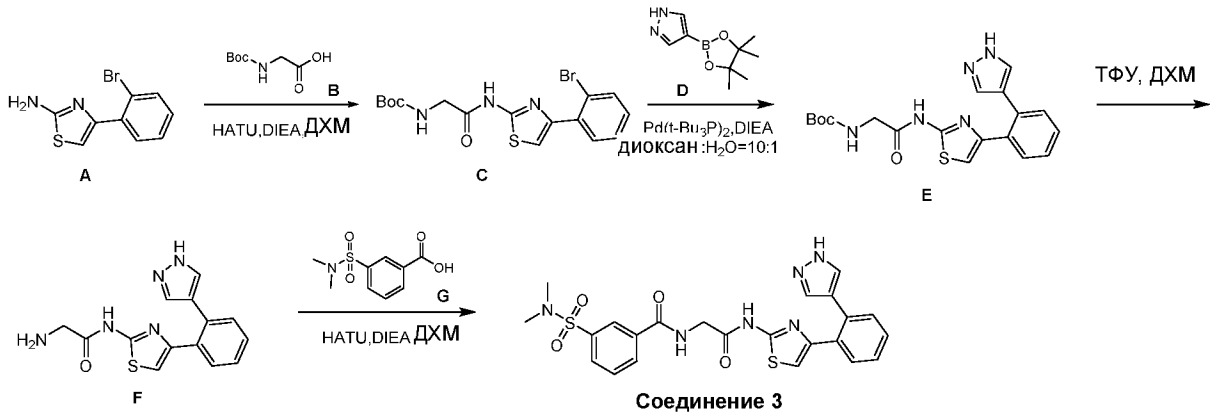
Пример 5. Получение 3-(N,N-диметилсульфамоил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 2)



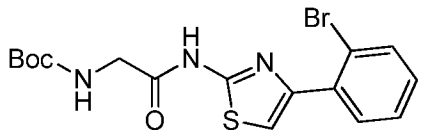
A **Соединение 2**

К раствору 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного согласно способу из Примера 3) (50 мг, 144,16 мкмоль, соль HCl) и 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (33,05 мг, 144,16 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (65,78 мг, 172,99 мкмоль) и DIEA (93,16 мг, 720,81 мкмоль, 125,55 мкл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (2 мл). Смесь фильтровали, и твердое вещество сушили в вакууме с получением Соединения 2 (48,80 мг, 92,79 мкмоль, выход 64,36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 522,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 12,49 (br s, 1H), 9,30-9,28 (m, 1H), 8,67-8,66 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,26-8,25 (m, 2H), 8,01 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,797 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 3H), 7,59 (s, 1H),4,23 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (s, 6H) ppm.

Пример 6. Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-оксо-2-[[4-[2-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 3)



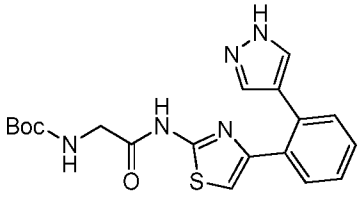
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(2-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (1,65 г, 9,41 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли HATU (4,47 г, 11,76 ммоль) и DIEA (3,04 г, 23,52 ммоль, 4,10 мл), и смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. Затем добавляли 4-(2-бромфенил)тиазол-2-амин (2 г, 7,84 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C еще 12 часов. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл x 2), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА=100:1~10:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (2,80 г, 6,79 ммоль, выход 86,63%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ= 12,10 (s, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 3,68 (br d, J=6,0 Гц, 2H), 1,23-1,10 (m, 9H) ppm.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[2-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)

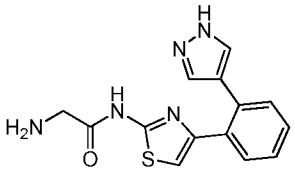


E

К раствору Промежуточного соединения C (25,00 мг, 60,64 мкмоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилата (53,51 мг, 181,92 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (6,20 мг, 12,13 мкмоль) и DIEA (23,51 мг, 181,92 мкмоль, 31,68 мкл) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Объединенную реакционную смесь разбавляли ЭА (30 мл), затем фильтровали через силикагель.

Фильтрат промывали водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения E (110 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =400,0.

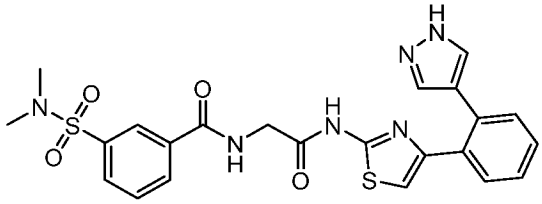
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[2-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



F

Раствор промежуточного соединения E (100 мг, 250,33 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-25%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения F (40 мг, 119,11 мкмоль, выход 47,58%, соль HCl) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

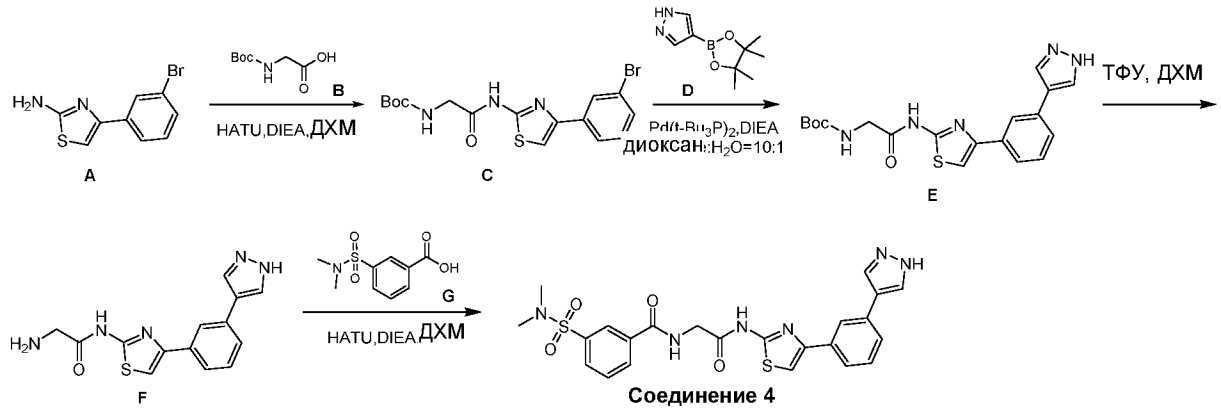
Стадия 4: Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-оксо-2-[[4-[2-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 3)



Соединение 3

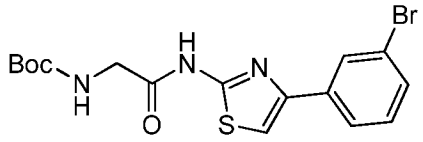
К раствору Промежуточного соединения F (20,00 мг, 59,56 мкмоль, соль HCl) и 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 1) (15,02 мг, 65,51 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (23,09 мг, 178,67 мкмоль, 31,12 мкл) и HATU (33,97 мг, 89,34 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл x 3), насыщенным раствором критической кислоты (5 мл x 3), водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5 мл x 3). Затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)-ACN]; B%: 37%-57%, 8 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 3 (4,22 мг, 8,26 мкмоль, выход 13,88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=511,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (s, 1H), 9,31-9,28 (m, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 2H), 7,94 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,52 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 3H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,20 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 6H) ppm.

Пример 7. Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 4)



Соединение 4

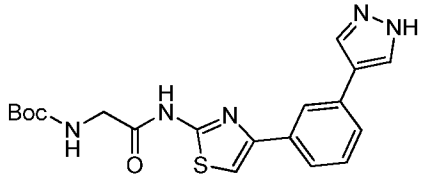
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (1,65 г, 9,41 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли HATU (4,47 г, 11,76 ммоль) и DIEA (3,04 г, 23,52 ммоль, 4,10 мл) и смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. Затем добавляли 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амин (2 г, 7,84 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C еще 12 часов. Смесь разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали H_2O (50 мл x 3) и солевым раствором (50 мл x 2), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА=100:1~10:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (1,6 г, 3,88 ммоль, выход 49,50%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,51-1,47 (m, 9H) ppm.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)

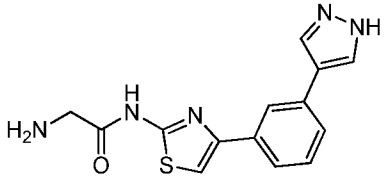


E

К раствору Промежуточного соединения C (100,00 мг, 242,54 мкмоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (141,19 мг, 727,62 мкмоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (24,79 мг, 48,51 мкмоль) и DIEA (94,04 мг, 727,62 мкмоль, 126,74 мкл) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли ЭА (50 мл) и фильтровали через силикагель. Затем промывали водой (10 мл x 3) и

солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (100 мг, неочищенное) в виде серого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =400,0.

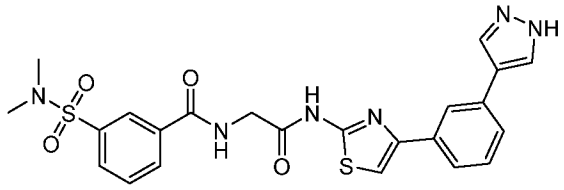
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



F

Смесь Промежуточного соединения E (100,00 мг, 250,33 мкмоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH 7~8, затем экстрагировали ЭА (5 мл x 5). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-25%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения F (30 мг, 100,22 мкмоль, выход 30,00%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,83 (br s, 1H), 8,44 (br s, 2H), 8,19-8,17 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 2H) ppm.

Стадия 4: Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 4)

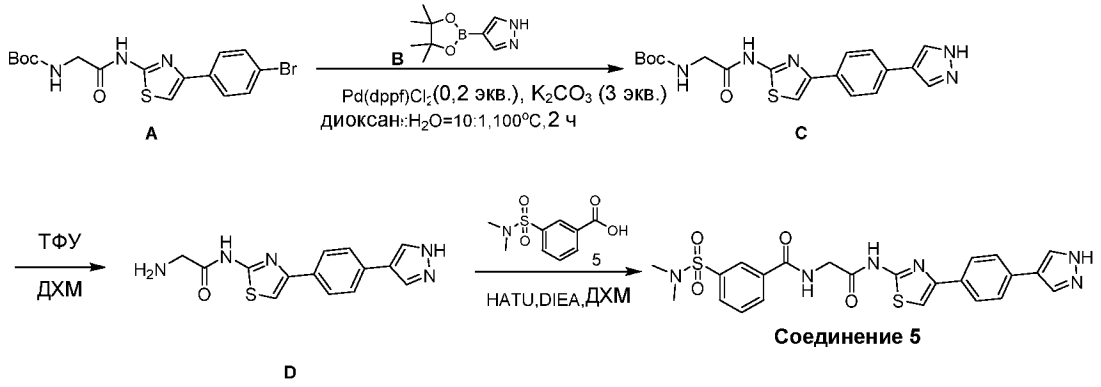


Соединение 4

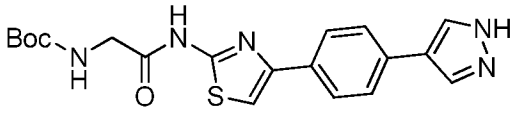
К раствору Промежуточного соединения F (20,00 мг, 59,56 мкмоль) и 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 1) (15,48 мг, 65,51 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DIEA (23,09 мг , 178,67 мкмоль, 31,12 мкл) и HATU (33,97 мг, 89,34 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл x 3), насыщенным критическим раствором (5 мл x 3), водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5 мл x 3), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)-ACN]; B%: 28%-58%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 4 (7,76 мг, 15,20 мкмоль, выход 25,52%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=511,1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ =12,50 (s, 1H), 9,33-9,30 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 8,11 (br d, J=5,0 Гц, 3H), 7,95 (d,

J=8,0 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,66 (s, 6H) ppm.

Пример 8 Получение N-(2-((4-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(N,N-диметилсульфамоил)бензамида (Соединение 5)



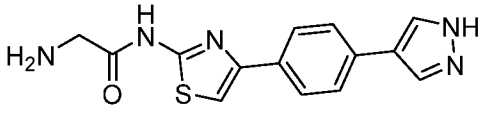
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((4-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору трет-бутил-N-[2-[[4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из FG-A518) (300 мг, 691,97 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (402,81 мг, 2,08 ммоль), DIEA (268,30 мг, 2,08 ммоль, 361,59 мкл) и палладий;тритрет-бутилфосфан (176,82 мг, 345,99 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и ЭА (10 мл). Смесь фильтровали, и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (200 мг, 432,08 мкмоль, выход 62,44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 400,03. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,95 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 3,87 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H) ppm.

Стадия 2: Получение N-(4-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)-2-аминоацетамида (Промежуточное соединение D)

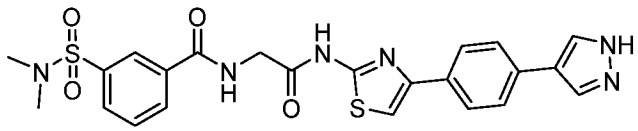


D

К раствору Промежуточного соединения C (180 мг, 388,87 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (2 мл), затем фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме с получением Промежуточного

соединения D (120 мг, 339,80 мкмоль, выход 87,38%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+Na]^+$ = 322,3.

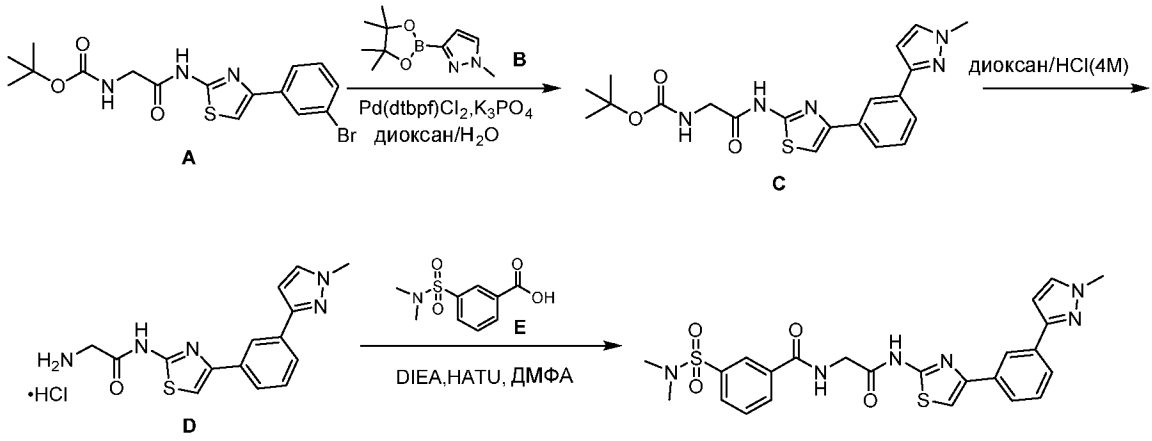
Стадия 3: Получение N-(2-((4-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(N,N-диметилсульфамоил)бензамида (Соединение 5)



Соединение 5

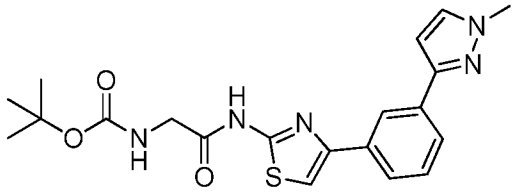
К раствору 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 1) (12,81 мг, 55,87 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли HATU (25,49 мг, 67,04 мкмоль), DIEA (36,10 мг, 279,35 мкмоль, 48,66 мкл) и Промежуточное соединение D (20 мг, 55,87 мкмоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов, и образовывалось твердое вещество. Реакционную смесь фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с MeOH (2 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением соединения 5 (9,72 мг, 18,49 мкмоль, выход 33,09%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 511,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,97 (s, 1H), 12,47 (s, 1H), 9,31-9,29 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 3H), 7,93 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,24 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,65 (m, 6H) ppm.

Пример 9. Получение 3-(N,N-диметилсульфамоил)-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 6)



Соединение 6

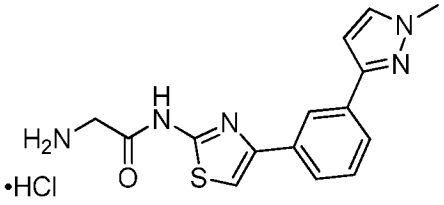
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 2) (100 мг, 242,54 мкмоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (60,56 мг, 291,05 мкмоль) и K_3PO_4 (154,45 мг, 727,62 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (15,81 мг, 24,25 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 75°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (режим 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения C (100 мг, 209,68 мкмоль, выход 86%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =414,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, CDCl3) δ= 9,93 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,48 (s, 9H) ppm.

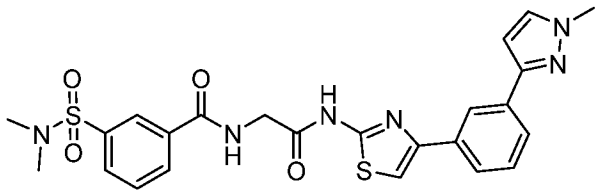
Стадия 2: Получение гидрохлорида 2-амино-N-(4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (100 мг, 209,68 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли диоксан/HCl (4 M, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 3 часов. Осадок собирали фильтрованием, осадок на фильтре промывали ЭА (5 мл) и сушили в высоком вакууме с получением Промежуточного соединения D (90 мг, неочищ., HCl, соль) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =314,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, D_2O) δ = 8,08-7,33 (m, 6H), 6,71-6,11 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 3H) ppm.

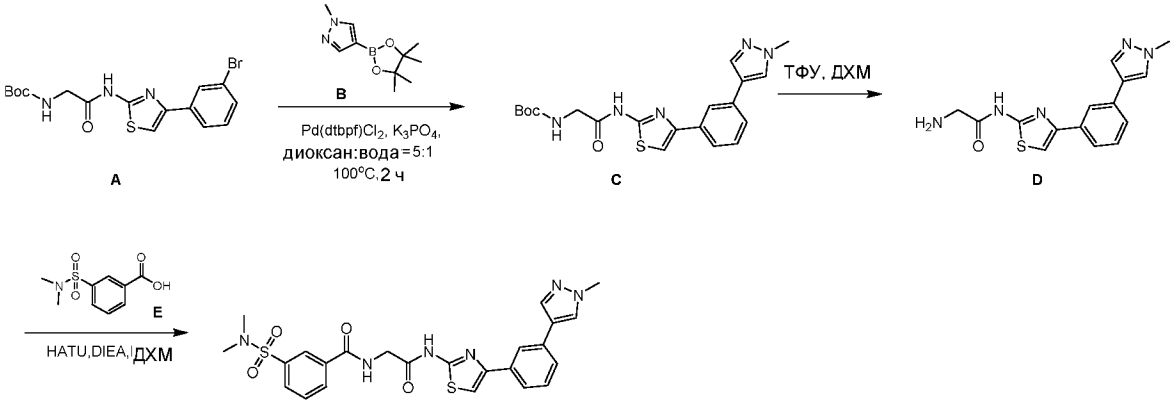
Стадия 3: Получение 3-(N,N-диметилсульфамоил)-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 6)



Соединение 6

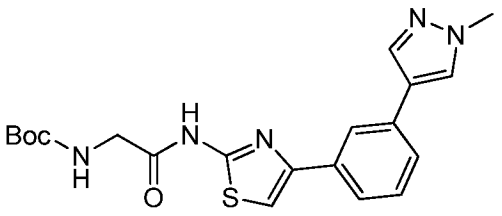
К раствору Промежуточного соединения D (90 мг, 257,26 мкмоль, HCl, соль) 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 1) (58,98 мг, 257,26 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (224,05 мкл, 1,29 ммоль) и HATU (146,73 мг, 385,89 мкмоль), а затем смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали ЭА (3 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 мл), высушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (режим 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Соединения 6 (48,43 мг, 92,32 мкмоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =525,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 8,36 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,22-8,00 (m, 1H), 8,00-7,85 (m, 1H), 7,85-7,78(m, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76 (s, 6H) ppm.

Пример 10. Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-[[4-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамида (Соединение 7)



Соединение 7

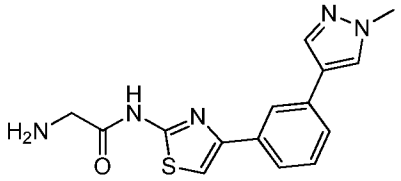
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 2) (100,00 мг , 242,54 мкмоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (75,70 мг, 363,81 мкмоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (15,81 мг, 24,25 мкмоль) и K_3PO_4 (15,44 мг, 72,76 мкмоль) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ЭА (50 мл) и промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл x 2), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (100,00 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=413,9.

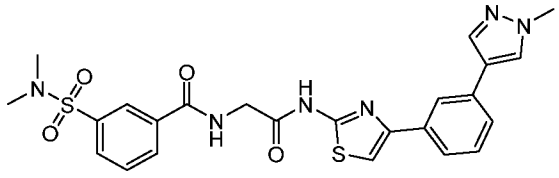
Стадия 2: Получение 2-амино-N-[4-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (100 мг, 241,84 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и концентрировали в вакууме, и эту операцию повторяли три раза. Остаток промывали МТБЭ (5 мл*2) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (95,00 мг, неочищенное, соль ТФУ) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 3: Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-[[4-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамида (Соединение 7)

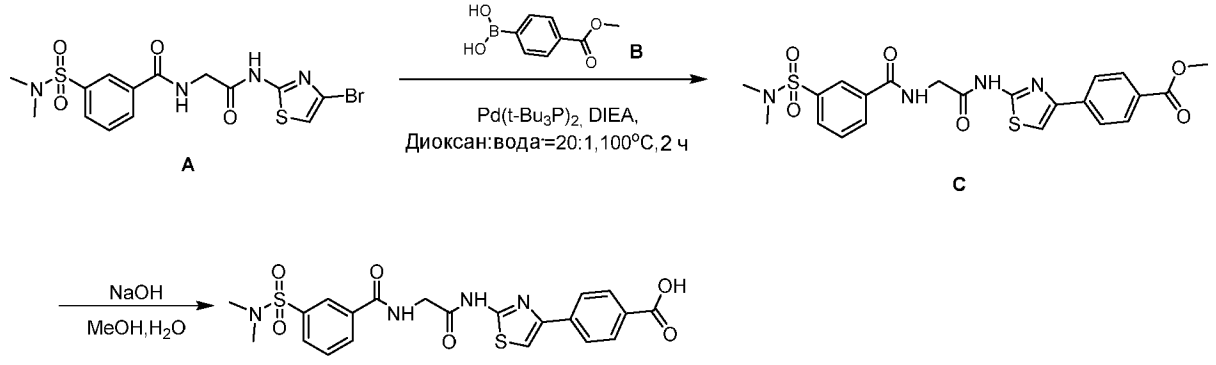


Соединение 7

К раствору Промежуточного соединения D (80,00 мг, 187,18 мкмоль, соль ТФУ) и 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (47,20 мг, 205,90 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли DIEA (72,57 мг, 561,53 мкмоль, 97,81 мкл) и HATU (106,76 мг, 280,77 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл x 2) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150×25×10 ед.; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)-ACN]; B%: 34%-61%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 7 (11,30 мг, 19,71 мкмоль, выход 10,53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=525,2. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,48 (s, 1H), 9,30-9,27 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d,

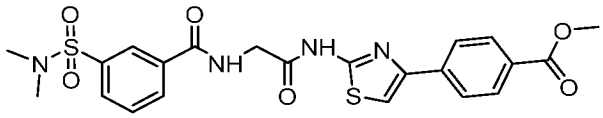
J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,66 (s, 6H) ppm.

Пример 11. Получение 4-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (Соединение 8)



Соединение 8

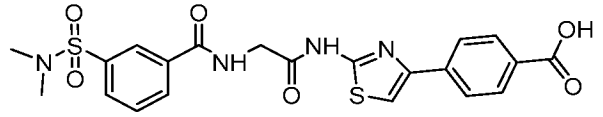
Стадия 1: Получение метил-4-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]бензоата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]-3-(диметилсульфамоил)бензамида (полученного согласно способу из Примера 4) (50 мг, 111,78 мкмоль) и (4-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (60,35 мг, 335,33 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли палладий;тритрет-бутилфосфан (28,56 мг, 55,89 мкмоль) и DIEA (28,89 мг, 223,55 мкмоль, 38,94 мкл, 2 *экв.*) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 30°C образовывалось большое количество твердого вещества. Смесь фильтровали, и твердое вещество растирали в ЭА (3 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (25 мг, неочищенное) в виде серого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=502,9.

Стадия 2: Получение 4-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (Соединение 8)

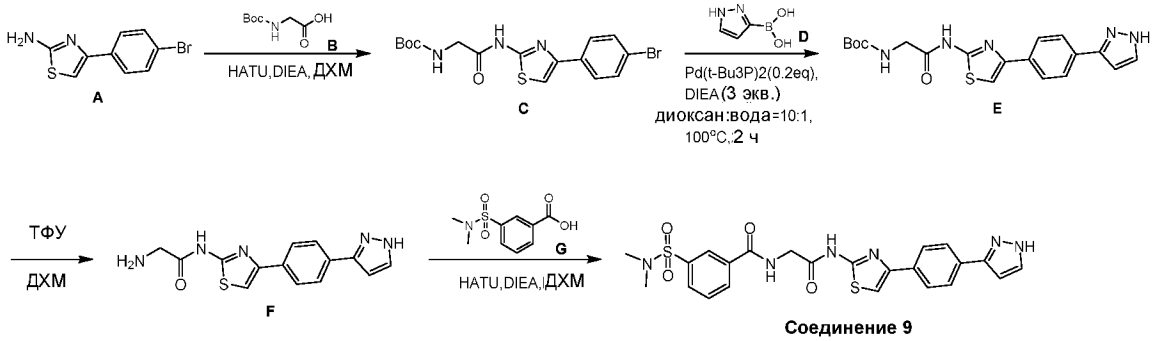


Соединение 8

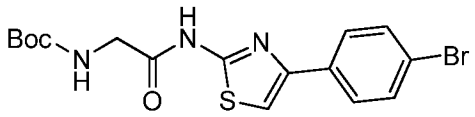
К раствору Промежуточного соединения C (20,00 мг, 39,80 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли воду (1 мл) и NaOH (1,59 мг, 39,80 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. pH реакционной смеси доводили до 5~6 с помощью HCl (1M), и образовывалось тяжелое

твердое вещество. Твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением Соединения 8 (9,08 мг, 18,59 мкмоль, выход 46,70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=489,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,54 (br s, 1H), 9,31-9,28 (m, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 4H), 7,95 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 4,25 (br d, J=5,6 Гц, 2H), 2,67 (s, 6H) ppm.

Пример 12. Получение N-(2-((4-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(N,N-диметилсульфамоил)бензамида (Соединение 9)



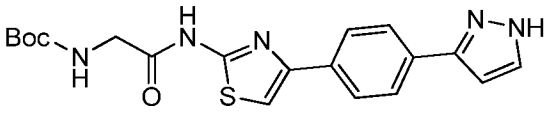
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (1,65 г, 9,41 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HATU (4,47 г, 11,76 ммоль), DIEA (3,04 г, 23,52 ммоль) и 4-(4 -бромфенил)тиазол-2-амин (2 г, 7,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Промывали объединенный органический слой солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, ПЭ:ЭА=100:1-80:1-50:1-10:1-1:1), затем концентрировали с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (2 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (1,2 г, 2,90 ммоль, выход 36,97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$= 414,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,28 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,86 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H) ppm.

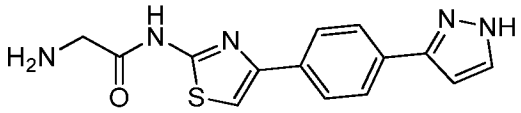
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения C (100 мг, 241,52 мкмоль) в диоксане (5 мл) и H2O (0,5 мл) добавляли 1H-пиразол-3-илбороновую кислоту (81,08 мг, 724,57 мкмоль), DIEA (93,65 мг, 724,57 мкмоль, 126,21 мкл) и Pd(t-Bu3P)2 (24,69 мг, 48,30 мкмоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл). Раствор экстрагировали ЭА (5 мл x 3). Промывали объединенный органический слой солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток растирали с ЭА (2 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения E (40 мг, 99,45 мкмоль, выход 41,18%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =400,0.

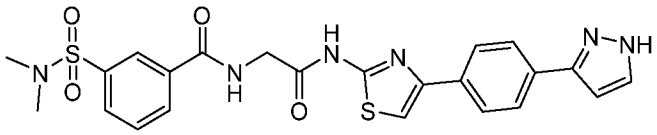
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения E (40 мг, 99,45 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением остатка в вакууме. Остаток растирали с МТБЭ (1 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения F (30 мг, 70,86 мкмоль, выход 71,25%, чистота 97,64%, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 300,2.

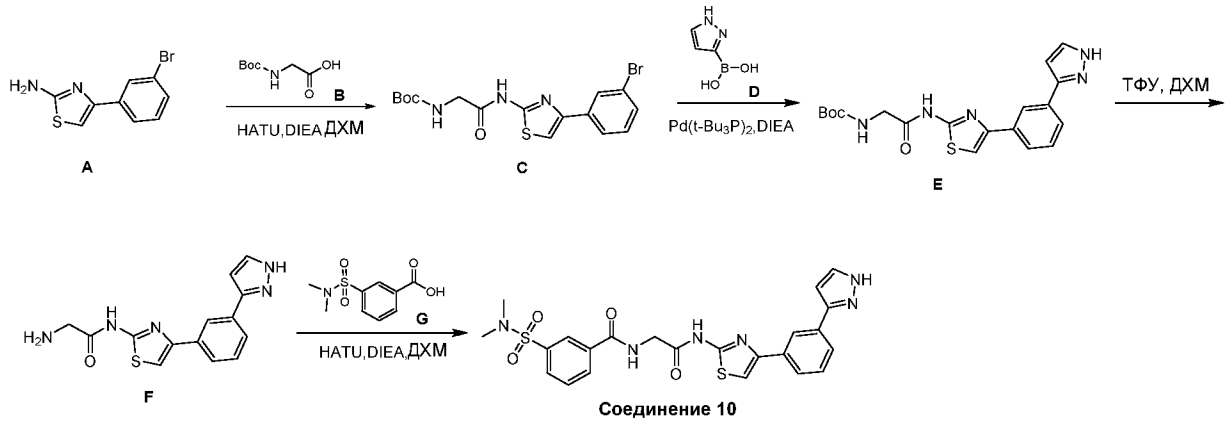
Стадия 4: Получение N-(2-((4-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(N,N-диметилсульфамоил)бензамида (Соединение 9)



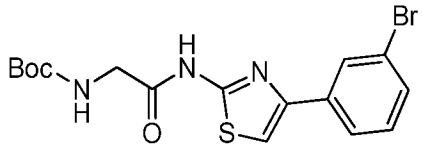
Соединение 9

К раствору 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 1) (16,63 мг, 72,55 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (33,11 мг, 87,07 мкмоль), DIEA (46,90 мг, 362,85 мкмоль, 63,20 мкл) и 2-амино-N-[4-[4-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (30 мг, 69,78 мкмоль, соль ТФУ). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл). Раствор экстрагировали ЭА (5 мл x 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 32%-53%, 7 мин). Раствор лиофилизировали с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с ЭА (1 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Соединения 9 (2,62 мг, 5,13 мкмоль, выход 7,35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 511,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,88 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 9,27-9,25 (m, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,93- 7,87(m, 5H), 7,80- 7,76 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,63 (s, 6H) ppm.

Пример 13. Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 10)



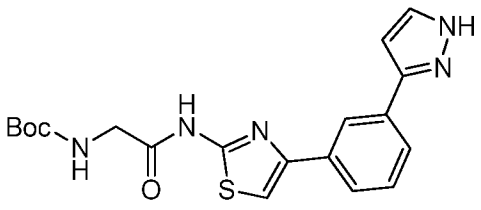
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (82,40 мг, 470,34 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HATU (223,55 мг, 587,93 мкмоль) и DIEA (151,97 мг, 1,18 ммоль, 204,81 мкл), и смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. Затем добавляли 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амин (100,00 мг, 391,95 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C еще 12 часов, затем разбавляли ДХМ (50,0 мл). Раствор промывали H_2O (10,0 мл x 3) и солевым раствором (10 мл x 2), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (150 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$= 412,3

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)

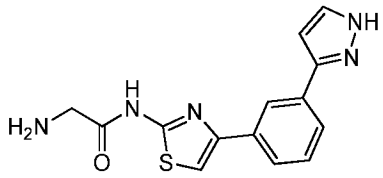


E

К раствору Промежуточного соединения C (25,00 мг, 60,64 мкмоль) и 1H-пиразол-3-илбороновой кислоты (20,36 мг, 181,92 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2 O (0,2 мл) добавляли Pd(t-$Bu_3P)_2$ (9,30 мг, 18,19 мкмоль) и DIEA (23,51 мг, 181,92 мкмоль, 31,68 мкл) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл × 5). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5

мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (65,00 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=399,9.

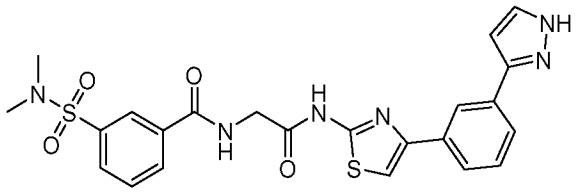
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



F

Смесь Промежуточного соединения E (65 мг, 162,72 мкмоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (0,3 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и концентрировали в вакууме. Эту операцию повторяли трижды. Затем остаток промывали МТБЭ (5 мл x 2) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения F (70,00 мг, неочищенное, соль ТФУ) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=300,1.

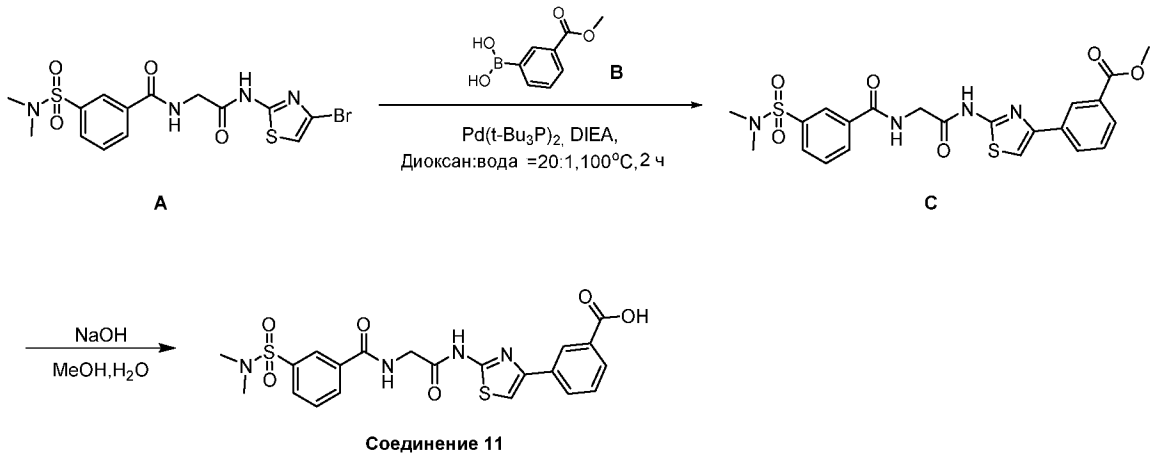
Стадия 4: Получение 3-(диметилсульфамоил)-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 10)



Соединение 10

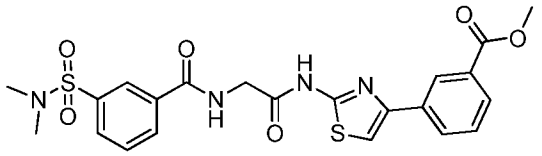
К раствору Промежуточного соединения F (70,00 мг, 169,34 мкмоль, соль ТФУ) и 3-(диметилсульфамоил)бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 1) (42,70 мг, 186,27 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (65,66 мг, 508,02 мкмоль, 88,49 мкл) и HATU (96,58 мг, 254,01 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 28%-58%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 10 (21,26 мг, 41,64 мкмоль, выход 24,59%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+H]+=510,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ= 12,52 (s, 1H), 9,30-9,28 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 7,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 6,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,25 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,67 (s, 6H) ppm.

Пример 14 Получение 3-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (Соединение 11)



Соединение 11

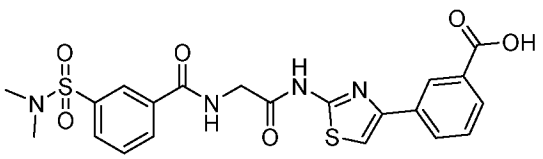
Стадия 1: Получение метил-3-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]бензоата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]-3-(диметилсульфамоил)бензамида (полученного согласно способу из Примера 4) (30 мг, 67,07 мкмоль) и (3-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (36,21 мг, 201,21 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (17,14 мг, 33,53 мкмоль) и DIEA (43,34 мг, 335,35 мкмоль, 58,41 мкл) под защитой N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 30°C образовывалось большое количество твердого вещества. Смесь фильтровали, и твердое вещество растирали в порошок с ЭА (3 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (15 мг, 29,85 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=502,9.

Стадия 2: Получение 3-[2-[[2-[[3-(диметилсульфамоил)бензоил]амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (Соединение 11)

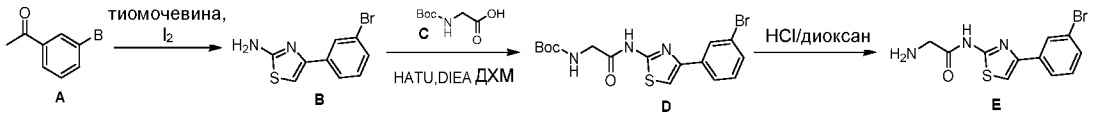


Соединение 11

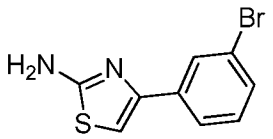
К раствору промежуточного соединения C (15,00 мг, 29,85 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли H_2O (1 мл) и NaOH (1,19 мг, 29,85 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов, затем разбавляли MeOH (10 мл) и обрабатывали HCl (1M) до pH 5~6, концентрировали в

вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток разбавляли MeOH (1 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)-ACN]; B%: 28%-58 %, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 11 (9,21 мг, 18,85 мкмоль, выход 63,16%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =488,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,02 (br s, 1H), 12,53 (s, 1H), 9,31-9,29 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54-8,24 (m, 2H), 8,13 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,67 (s, 6H) ppm.

Пример 15. Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение D) и 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение E)



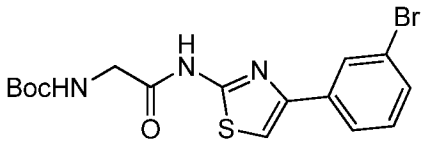
Стадия 1: Получение 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (Промежуточное соединение B)



B

К смеси 1-(3-бромфенил)этанона (473 г, 2,38 моль, 313,25 мл) и тиомочевины (361,78 г, 4,75 моль) добавляли I_2 (603,14 г, 2,38 моль, 478,68 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь растирали с МТБЭ (5 л) и затем фильтровали для удаления всего непрореагировавшего йода и ацетофенона. Осадок на фильтре помещали в ледяную воду (4 л) и обрабатывали 25% $NH_3 \cdot H_2O$ до pH=9-10. Суспензию перемешивали при 25°C в течение 15 мин, затем фильтровали и промывали водой (1 л), получая влажное твердое вещество. Влажное твердое вещество растворяли в ЭА (4 л) и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (1 л x 2) и солевым раствором (1 л). Слой ЭА сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с ПЭ/ЭА=100:1 (4 л) при 25°C в течение 3 ч, затем суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали ПЭ (1 л) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (450 г, 1,69 моль, выход 71,20%, чистота 95,93%) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{79}BrM+H^+]$ = 254,9. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,98-7,97 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 2H).

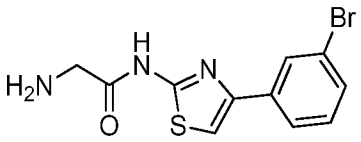
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (82,40 г, 470,34 ммоль), HATU (178,84 г, 470,34 ммоль) и DIEA (151,97 г, 1,18 моль, 204,81 мл) в ДХМ (1000,00 мл) добавляли промежуточное соединение B (100,00 г, 391,95 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали насыщ. лимонной кислотой (500 мл × 4) и солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (200,0 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (100 г, 241,89 ммоль, выход 61,71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 413,8. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,29 (s, 1H), 8,09 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 1,39 (s, 9H) ppm.

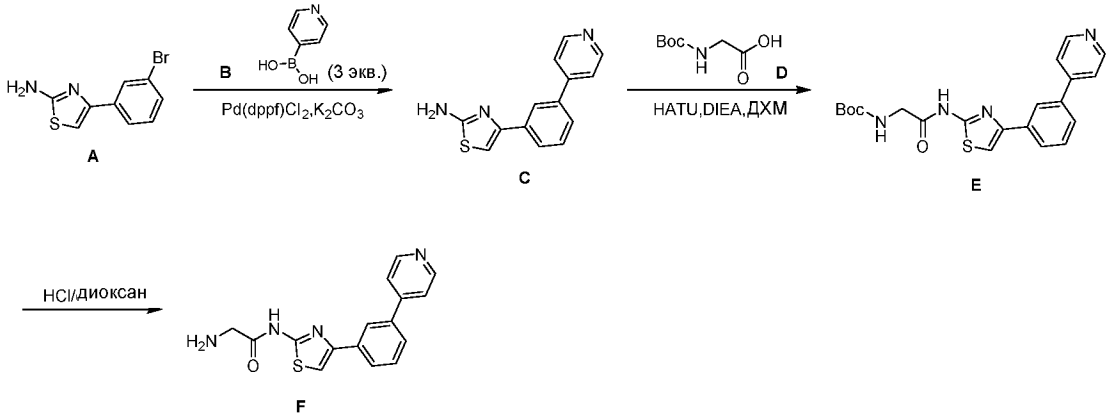
Стадия 3: Получение 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение E)



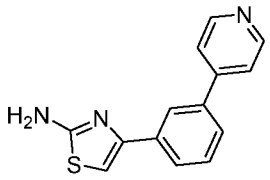
E

Смесь промежуточного соединения D (10 г, 24,25 ммоль) в HCl/диоксане (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения E (8,4 г, неочищ., HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =313,8.

Пример 16. Получение 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



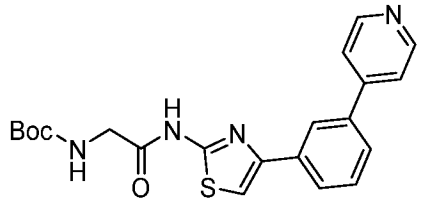
Стадия 1: Получение 4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-амина (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (10 г, 39,20 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (14,45 г, 117,59 ммоль) и K_2CO_3 (16,25 г, 117,59 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (30 мл), добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1 г, 1,37 ммоль) в атмосфере N_2, смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), экстрагировали ЭА (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали кристаллизацией из смеси ДХМ/МТБЭ=1:20 (200 мл) и фильтровали, получая промежуточное соединение C (9,5 г, 36,33 ммоль, выход 92,69%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 254,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (d,J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 2H) ppm.

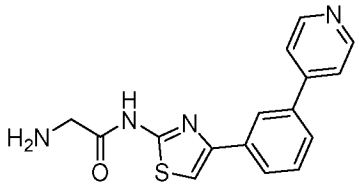
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (9,85 г, 56,25 ммоль), HATU (21,39 г, 56,25 ммоль) и DIPEA (14,54 г, 112,51 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли промежуточное соединение C (9,5 г, 37,50 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Образовывался осадок. Реакционную смесь фильтровали, получая твердое вещество желтого цвета. Неочищенный продукт растирали с ЭА (300,0 мл) и MeOH (50,0 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения E (11 г, 25,89 ммоль, выход 69,03%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 411,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 12,32 (br s, 1H), 8,69 - 8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 3H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 3,88 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

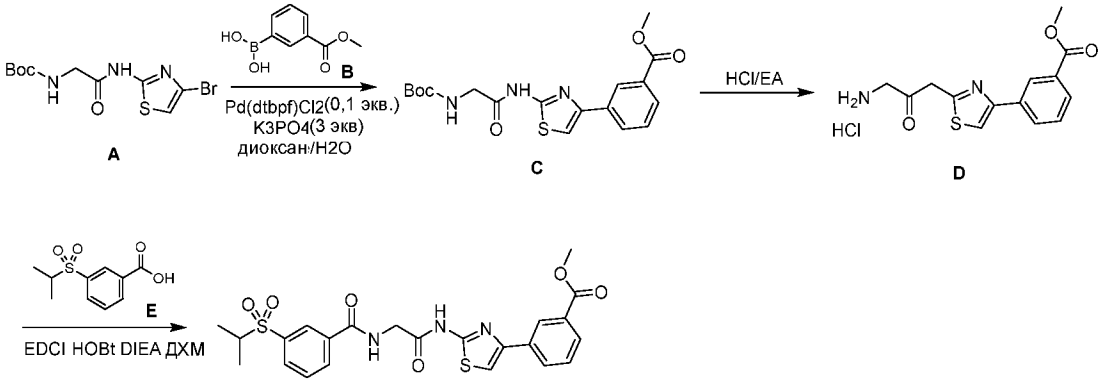
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



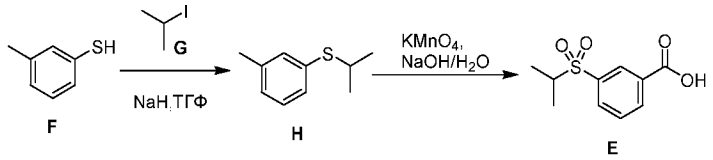
F

К раствору Промежуточного соединения E (11 г, 26,80 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 4M HCl/EtOAc (20 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали путем растирания с ЭА (200 мл) и МТБЭ (50 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения F (12 г, соль HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 311,3. ^{1}H ЯМР 1H ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ8,92 (d, J=6,8 Гц, 2H), 8,52 - 8,47 (m, 3H), 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (m, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 4,04 (s, 2H) ppm.

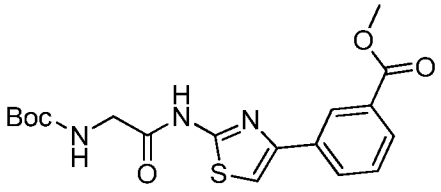
Пример 17. Получение метил-3-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)бензоата (Соединение 12)



Соединение 12



Стадия 1: Получение метил-3-(2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)ацетамидо)тиазол-4-ил)бензоата (Промежуточное соединение C)

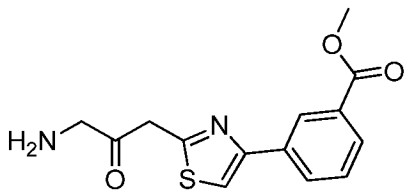


C

К раствору трет-бутил-(2-((4-бромтиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (400 мг, 1,19 ммоль), (3-метоксикарбонилфенил)бороновой кислоты (428,23 мг, 2,38 ммоль), H_3PO_4 (349,77 мг,

3,57 ммоль, 208,20 мкл) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (155,08 мг, 237,95 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 2), органический слой промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА=от 10:1 до 3:1) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения C (300 мг, 759,96 мкмоль, выход 63,88%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 392,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ = 10,08 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 - 7,98 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,24 (s,1H), 5,53 - 5,12 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,50 (s, 9H) ppm.

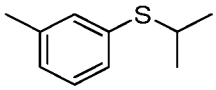
Стадия 2: Получение метил-3-(2-(2-аминоацетамидо)тиазол-4-ил)бензоата (Промежуточное соединение D)



D

Раствор Промежуточного соединения C (300 мг, 766,40 мкмоль) в HCl/EtOAc (4 M, 3 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением Промежуточного соединения C (240 мг, 719,74 мкмоль, выход 93,91%, HCl, соль) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 292,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ= 12,83 (br s, 1H), 8,55 - 8,53 (m, 1H), 8,38 (br s, 2H), 8,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 5H) ppm.

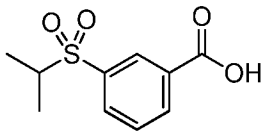
Этап 3: Получение 1-изопропилсульфанил-3-метилбензола (Промежуточное соединение H)



H

К раствору 3-метилбензолтиола (10,0 г, 80,51 ммоль, 9,62 мл) в ТГФ (100,0 мл) добавляли NaH (3,86 г, 96,62 ммоль, чистота 60%) при 0 °C, затем 2-йодпропан (16,42 г, 96,62 ммоль, 9,66 мл), реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (400,0 мл), экстрагировали EtOAc (400,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500,0 мл), сушили над [Na_2SO_4], фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения H (14,0 г, неочищенное) в виде масла светло-желтого цвета. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,27 - 7,12 (m, 3H), 7,04 (br d, J = 7,2 Гц, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

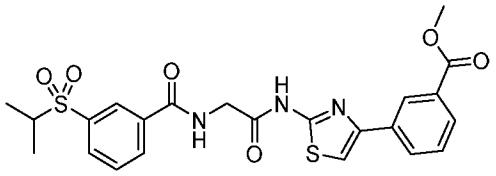
Стадия 4: Получение 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (Промежуточное соединение E)



E

К раствору промежуточного соединения H (14,0 г, 84,19 ммоль) и $KMnO_4$ (53,22 г, 336,78 ммоль) в воде (400,0 мл) добавляли NaOH (1,68 г, 42,10 ммоль), смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный Na_2SO_3 (500,0 мл), затем добавляли 1 н. HCl (100,0 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (500,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водн. $NaHCO_3$ (500 мл x 2). Водные слои подкисляли 1 н. HCl до pH 3,0, затем экстрагировали EtOAc (500,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500,0 мл), сушили над [Na_2SO_4], фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (13,0 г, 54,30 ммоль, выход 64,49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 229,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,58 (s, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 2H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

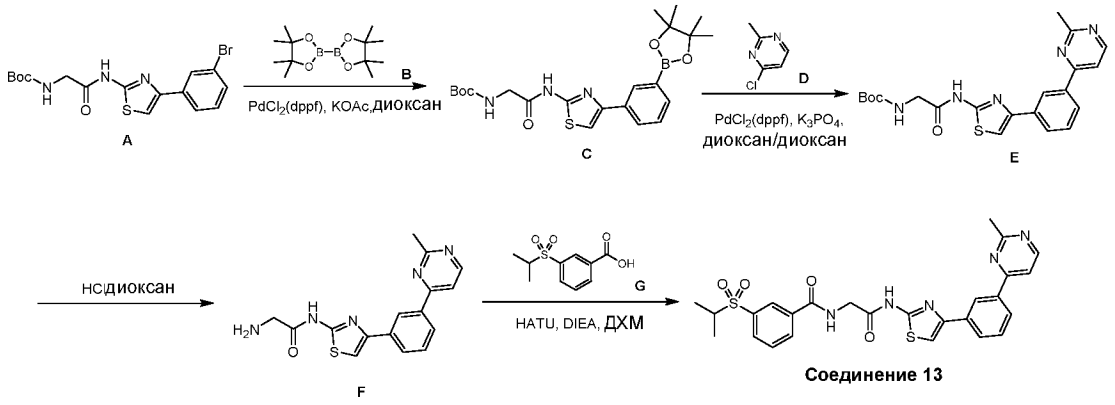
Стадия 5: Получение метил-3-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)бензоата (Соединение 12)



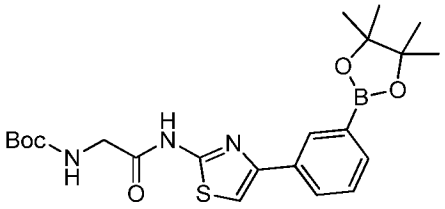
Соединение 12

К раствору Промежуточного соединения C (70 мг, 213,55 мкмоль, соль HCl), Промежуточного соединения E (48,75 мг, 213,55 мкмоль), EDCI (81,88 мг, 427,11 мкмоль), HOBt (57,71 мг, 427,11 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (138,00 мг, 1,07 ммоль, 185,99 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 12 (65,25 мг, 118,51 мкмоль, выход 55,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 501,9. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ= 12,58 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 6H) ppm.

Пример 18. Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-((4-(3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 13)



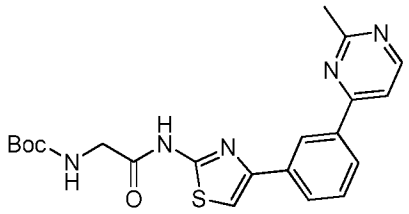
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 15) (14,5 г, 35,17 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (26,79 г, 105,51 ммоль) и Pd(dppf)Cl2 (2,57 г, 3,52 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли KOAc (10,35 г, 105,51 ммоль) в атмосфере N2, смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, Петролейный эфир/этилацетат=1/1) и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения C (11,5 г, 24,03 ммоль, выход 68,34%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 460,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,33 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 3,85 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (s, 12H) ppm.

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение E)

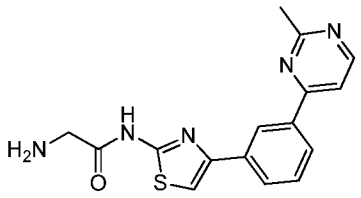


E

К раствору промежуточного соединения C (1,5 г, 3,27 ммоль), 4-хлор-2-метилпиримидина (420,39 мг, 3,27 ммоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (213,12 мг,

327,00 мкмоль) в диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляли K_3PO_4 (2,08 г, 9,81 ммоль) в атмосфере N2, смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над Na2SO4 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (1,2 г, 2,82 ммоль, выход 86,24%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 426,1.

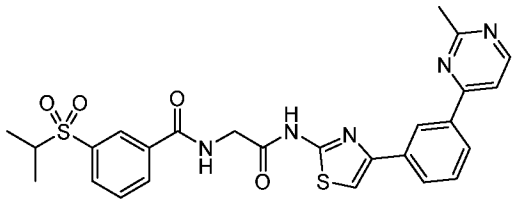
Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



F

Раствор Промежуточного соединения E (1,2 г, 2,82 ммоль) в HCl/диоксане (20 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (10,0 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения F (1 г, 2,76 ммоль, выход 97,99%, HCl) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 326,1.

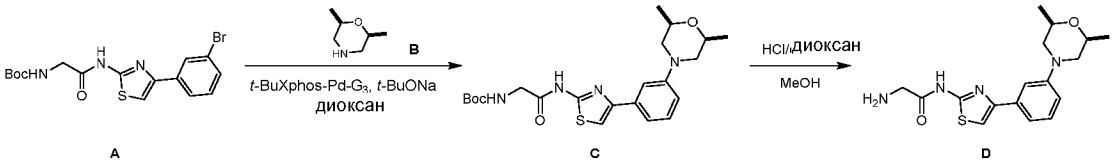
Стадия 4: Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-((4-(3-(2-метилпиримидин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 13)

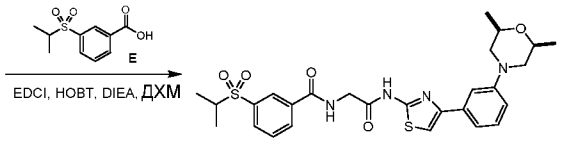


Соединение 13

К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (50,47 мг, 221,09 мкмоль), HATU (100,88 мг, 265,30 мкмоль) и DIEA (142,87 мг, 1,11 ммоль, 192,55 мкл) в ДХМ (1 мл) добавляли Промежуточное соединение F (80 мг, 221,09 мкмоль, HCl), смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (5,0 мл) и МТБЭ (5,0 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Соединения 13 (52,65 мг, 96,21 мкмоль, выход 43,52%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 536,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,55 (br s, 1H), 9,30 - 9,28 (m, 1H), 8,79 - 8,72 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 3H), 7,92 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 4,25 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

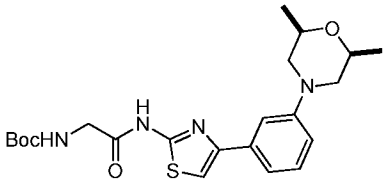
Пример 19. Получение N-(2-((4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 14)





Соединение 14

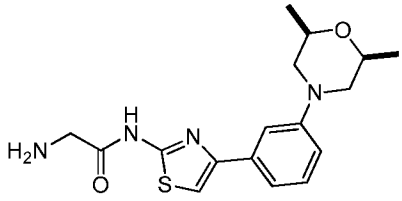
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

Смесь трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 15) (1,5 г, 3,64 ммоль), (2S,6R)-2,6-диметилморфолина (628,52 мг, 5,46 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилоксипалладия;ди-трет-бутил-[2-(2,4 ,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (289,00 мг, 363,81 мкмоль) и t-BuONa (1,05 г, 10,91 ммоль) в диоксане (15 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов в атмосфере N_2. Добавляли воду (40 мл), и реакционную смесь экстрагировали ЭА (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 10~60% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (800 мг, 1,61 ммоль, выход 44,32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 447,4.

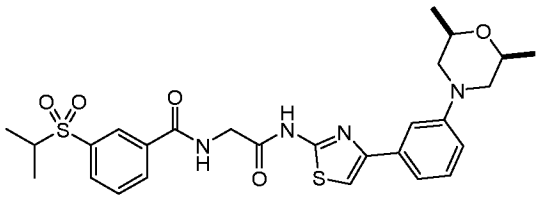
Стадия 2: Получение 2-амино-N-(4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (700 мг, 1,57 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/диоксан (5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (700 мг, неочищенный, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 347,2.

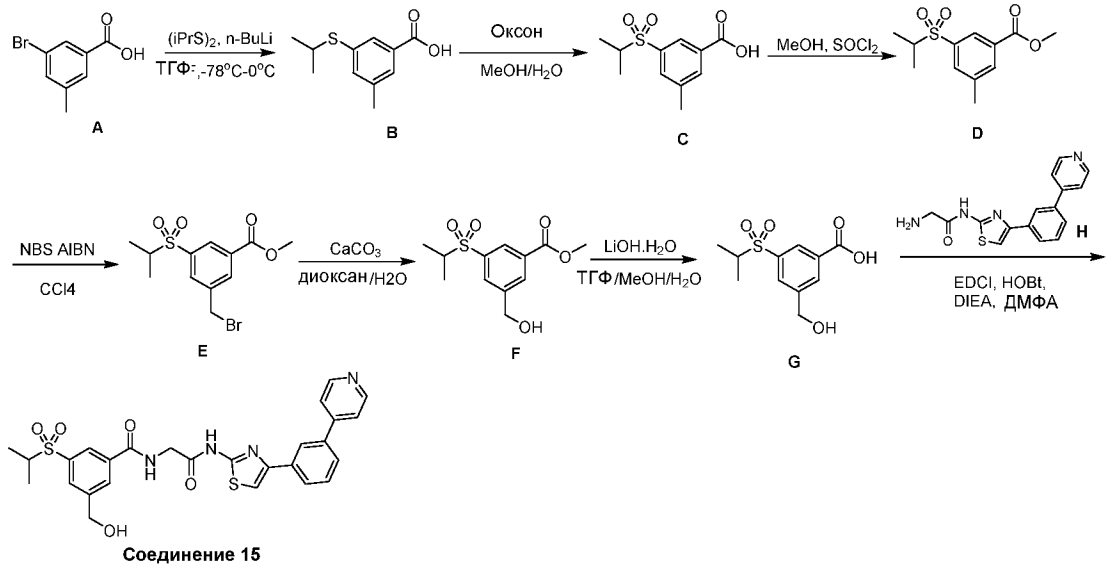
Стадия 3: Получение N-(2-((4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамид (Соединение 14)



Соединение 14

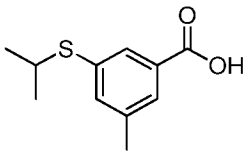
К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (54,25 мг, 237,66 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (52,57 мг, 274,22 мкмоль), DIEA (70,88 мг, 548,44 мкмоль, 95,53 мкл) и HOBt (37,05 мг, 274,22 мкмоль), затем добавляли Промежуточное соединение D (70 мг, 182,81 мкмоль, HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие с ТФУ; колонка: Luna C18 150×25 5 ед.; подвижная фаза: [вода (0,075% ТФУ)-АЦН]; B%: 35%-65%, 2 мин) и лиофилизировали с получением продукта, который повторно очищали препаративной ТСХ (SiO_2, ДХМ:MeOH = 10:1) с получением Соединения 14 (17 мг, 30,28 мкмоль, выход 16,56%, чистота 99,16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 557,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,58 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 6H) ppm. Хиральная ВЭЖХ: Cellucoat-MeOH(DEA)-40-3 мл-35T.lcm, Rt=1,816 мин, э.и.%=100%.

Пример 20. Получение 3-(гидроксиметил)-5-(изопропилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 15)



Соединение 15

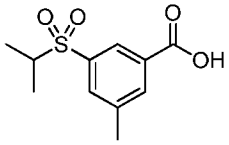
Стадия 1: Получение 3-(изопропилтио)-5-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К смеси 3-бром-5-метилбензойной кислоты (4 г, 18,60 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 M, 16,37 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем к смеси добавляли 2-(изопропилдисульфанил)пропан (2,94 г, 19,53 ммоль, 3,11 мл) при -78°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 часов. Смесь обрабатывали водным раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат до ДХМ/MeOH от 5/1 до 5/1) с получением Промежуточного соединения B (2,9 г, 13,79 ммоль, выход 74,14%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 211,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 3,48 - 3,30 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 1,26 - 1,17 (m, 7H) ppm.

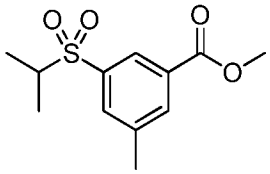
Стадия 2: Получение 3-(изопропилсульфонил)-5-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединениеC)



C

К раствору Промежуточного соединения B (2,3 г, 10,94 ммоль) в MeOH (25 мл) и H_2O (25 мл) добавляли оксон (10,09 г, 16,41 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл x 1), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ/ПЭ = 2/1 (20 мл) при 25°C в течение 5 минут, фильтровали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения C (1,7 г, 7,02 ммоль, выход 64,15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 243,0.

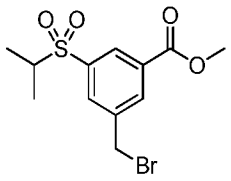
Стадия 3: Получение метил-3-(изопропилсульфонил)-5-метилбензоата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (800 мг, 3,30 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли тионилхлорид (785,63 мг, 6,60 ммоль, 479,05 мкл) при 0°C. Затем раствор смеси перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь доводили до pH=9 с помощью $NaHCO_3$ (10 мл), затем экстрагировали ЭА (15 мл x 3), объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (880 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

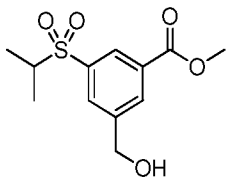
Стадия 4: Получение метил-3-(бромметил)-5-(изопропилсульфонил)бензоата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору метилового Промежуточного соединения D (880 мг, 3,43 ммоль) в CCl_4 (10 мл) добавляли AIBN (16,91 мг, 103,00 мкмоль) и NBS (763,83 мг, 4,29 ммоль) при 25 °C. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (15 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 3), объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=3/1) с получением Промежуточного соединения E (540 мг, 1,61 ммоль, выход 46,92%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 337,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 8,40 - 8,39 (m, J = 4 Гц, 1H), 8,38 - 8,37 (m, J = 4 Гц, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 1,28-1,26 (d, J = 8,0 Гц, 6H) ppm.

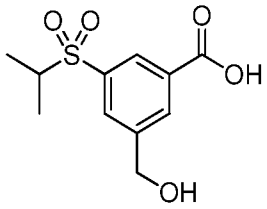
Стадия 5: Получение метил-3-(гидроксиметил)-5-(изопропилсульфонил)бензоата (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения E (240 мг, 715,96 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $CaCO_3$ (286,64 мг, 2,86 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл x 3), объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат до ПЭ:ЭА от 10/1 до 5/1) с получением Промежуточного соединения F (100 мг, 367,22 мкмоль, выход 51,29%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 272,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,26 - 8,21 (m, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,19 - 8,06 (m, 1H), 5,63 - 5,60 (m, 1H), 4,68 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,92 - 3,51 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

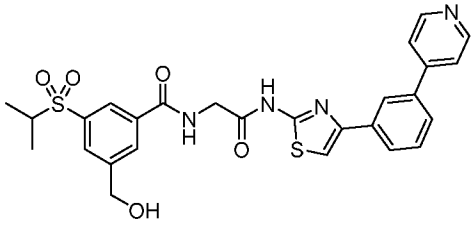
Стадия 6: Получение 3-(гидроксиметил)-5-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение G)



G

К раствору Промежуточного соединения F (100 мг, 367,22 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли раствор $LiOH·H_2O$ (77,05 мг, 1,84 ммоль) в H_2O (0,5 мл) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь доводили до pH=6 с помощью HCl (1M), затем экстрагировали ЭА (5 мл x 3), объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения G (60 мг, 232,30 мкмоль, выход 63,26%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 337,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 1,19 - 1,15 (m, 6H) ppm.

Стадия 7: Получение 3-(гидроксиметил)-5-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 15)

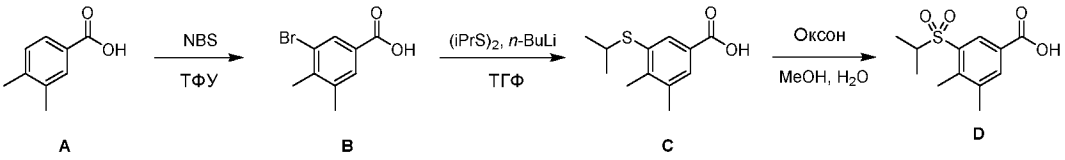


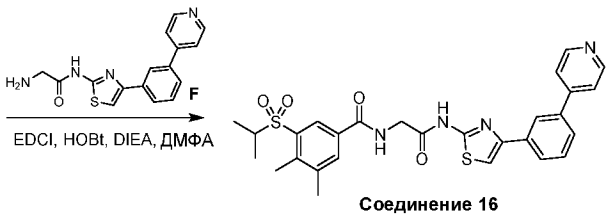
Соединение 15

К раствору Промежуточного соединения G (40 мг, 154,86 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного согласно способу из Примера 16) (53,71 мг, 154,86 мкмоль, HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (100,08 мг, 774,32 мкмоль, 134,87 мкл) и HATU (88,33 мг, 232,30 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл x 3), объединенную органическую фазу сушили

над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой (условия FA) и лиофилизировали с получением Соединения 15 (29,46 мг, 49,37 мкмоль, выход 31,88%, чистота 100%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 551,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 (s, 1H), 9,30-9,27 (m, 1H), 8,71 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 8,10-7,99 (m, 2H), 7,86-7,84 (m, 3H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H),5,63-5,58 (br s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

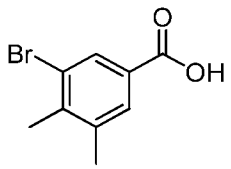
Пример 21. Получение 3-(изопропилсульфонил)-4,5-диметил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 16)





Соединение 16

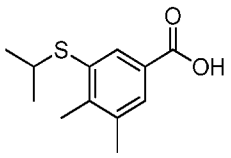
Стадия 1: Получение 3-бром-4,5-диметилбензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К раствору 3,4-диметилбензойной кислоты (2 г, 13,32 ммоль) в ТФУ (50 мл) добавляли NBS (2,37 г, 13,32 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли ЭА (15 мл), затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения B (0,773 г, 2,90 ммоль, выход 21,80%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 231,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11,20 - 10,95 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,37 (s, 10H) ppm.

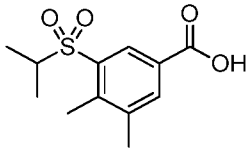
Стадия 2: Получение 3-(изопропилтио)-4,5-диметилбензойной кислоты (Промежуточное соединение C)



C

К раствору Промежуточного соединения B (300 мг, 1,31 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 1,05 мл) при -78°C и смесь перемешивали в течение 0,5 ч в атмосфере N_2. Затем к смеси добавляли 2-(изопропилдисульфанил)пропан (236,21 мг, 1,57 ммоль, 250,49 мкл), реакционную смесь нагревали до 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали МТБЭ (5 мл x 2). Органический слой отбрасывали, а затем доводили pH водной фазы до 5 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали ЭА (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (230 мг, 842,19 мкмоль, выход 64,31%, чистота 82,139%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =225,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,91 - 12,70 (m, 2H), 7,78 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Гц, 6H) ppm.

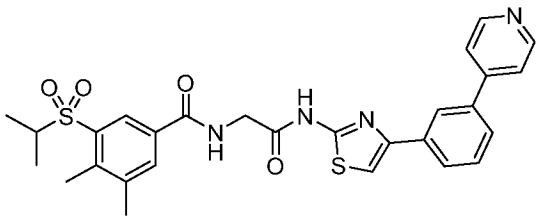
Стадия 3: Получение 3-(изопропилсульфонил)-4,5-диметилбензойной кислоты (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (230 мг, 1,03 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли Оксон (1,26 г, 2,05 ммоль). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов. В смесь добавляли воду (10 мл) и затем экстрагировали ЭА (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения D (230 мг, 897,32 мкмоль, выход 87,52%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующий стадии без очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 257,1.

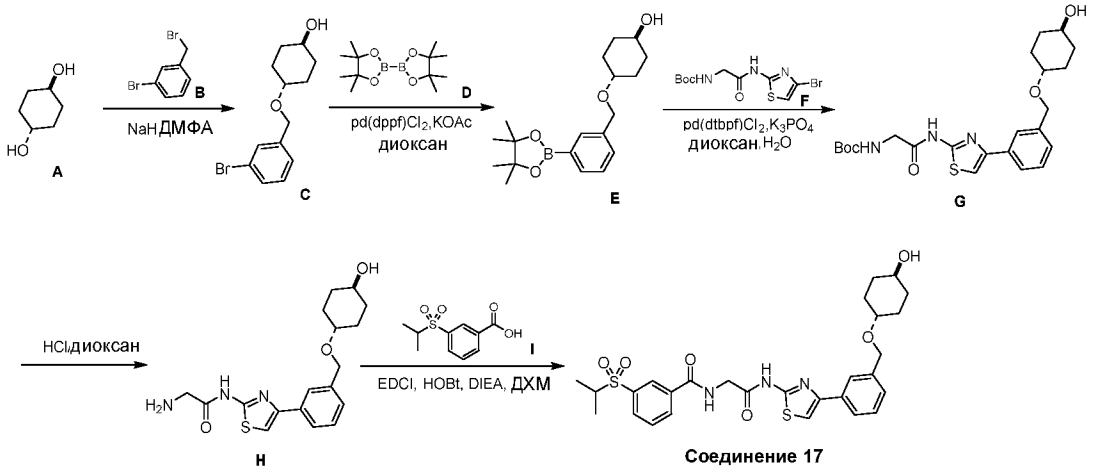
Стадия 4: Получение 3-(изопропилсульфонил)-4,5-диметил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 16)



Соединение 16

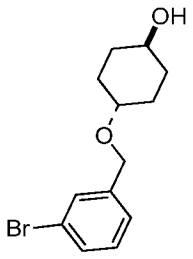
К раствору Промежуточного соединения D (100 мг, 390,14 мкмоль), EDCI (112,19 мг, 585,21 мкмоль), HOBt (79,08 мг, 585,21 мкмоль) и DIEA (252,12 мг, 1,95 ммоль, 339,78 мкл) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (полученный согласно способу из Примера 16) (142,08 мг, 409,65 мкмоль, HCl). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Смесь добавляли в воду (10 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали MeOH (5 мл) и затем сушили в вакууме с получением Соединения 16 (104,26 мг, 180,05 мкмоль, выход 46,15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 549,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,16 (s, 1H), 8,72 - 8,65 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,85 (s, 1H),7,77 (m , 3H), 7,61 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,59 - 3,41 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,19 (m, 6H) ppm.

Пример 22. Получение N-(2-((4-(3-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 17)



Соединение 17

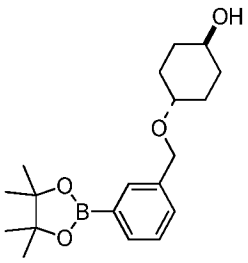
Стадия 1: Получение (1R,4R)-4-((3-бромбензил)окси)циклогексанола (Промежуточное соединение C)



C

К раствору циклогексан-1,4-диола (2,0 г, 17,22 ммоль) и NaH (826,38 мг, 20,66 ммоль, чистота 60%) в ДМФА (40 мл) добавляли 1-бром-3-(бромметил)бензол (5,16 г, 20,66 ммоль) при 0 °C, смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в раствор NH_4Cl (20 мл), раствор экстрагировали ЭА (20 мл x 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА=10:1-3:1), раствор концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (1,0 г, 3,51 ммоль, выход 20,37%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 7,50 (s, 1H), 7,41 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 2,05 (br d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 4H) ppm.

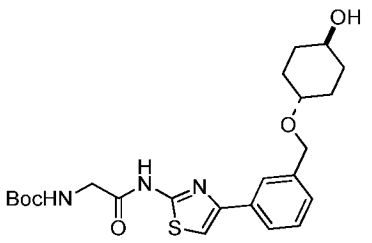
Стадия 2: Получение (1R,4R)-4-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)циклогексанола (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения C (1 г, 3,51 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,16 г, 4,56 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (228,54 мг, 350,66 мкмоль) и KOAc (1,03 г, 10,52 ммоль) при 25°C в атмосфере под N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1:1, Rf=0,5, SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=от 1/0 до 1:1) с получением Промежуточного соединения E (1,16 г, неочищенное) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M-115]^+$ = 217,1.

Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-((4-(3-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Промежуточное соединение G)

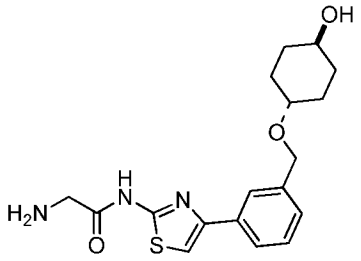


G

К раствору трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 4) (435,13 мг, 1,29 ммоль), Промежуточного соединения E (860 мг, 2,59 ммоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли K_3PO_4 (824,19 мг, 3,88 ммоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (84,35 мг, 129,42 мкмоль) в атмосфере N_2.

Перемешивали смесь при 100 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл x 2) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1:2, Rf=0,35, SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=от 5/1 до 3/1) и затем концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения G (650 мг, 1,27 ммоль, выход 98,04%, чистота 90,106%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 462,1.

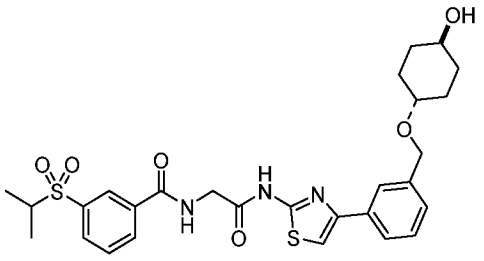
Стадия 4: Получение 2-амино-N-(4-(3-(((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение H)



H

Раствор Промежуточного соединения G (650,00 мг, 1,41 ммоль) в HCl/диоксане (7 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (10 мл) при 20°C в течение 5 мин. Затем смесь фильтровали, твердое вещество промывали МТБЭ (5 мл x 3), сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения H (500 мг, неочищенный, HCl) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 361,9.

Стадия 5: Получение N-(2-((4-(3-((((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 17)

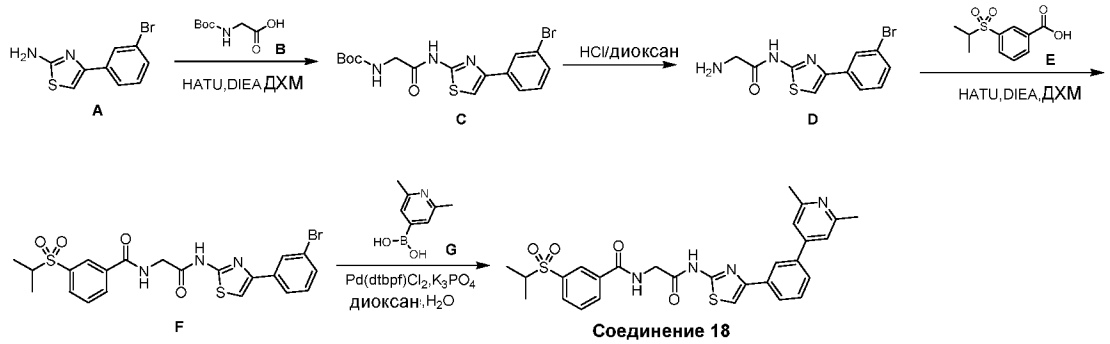


Соединение 17

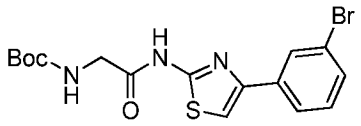
К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (75,78 мг, 331,99 мкмоль), Промежуточного соединения H (100,00 мг, 276,66 мкмоль, 1 экв.), DIEA (178,78 мг, 1,38 ммоль, 240,94 мкл) в ДХМ (1 мл) добавляли EDCI (63,64 мг, 331,99 мкмоль), HOBt (44,86 мг, 331,99 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA) и затем лиофилизировали с получением Соединения 17 (16,94 мг, 28,04 мкмоль, выход 10,13%, чистота 94,621%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 572,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,46 - 12,44 (m,

1H), 9,29 - 9,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 - 3,42 (m, 3H), 1,98 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,78 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 8H) ppm.

Пример 23. Получение N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 18)



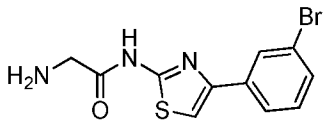
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (41,20 г, 235,17 ммоль), HATU (89,42 г, 235,17 ммоль) и DIEA (75,99 г, 587,93 ммоль, 102,41 мл) в ДХМ (500 мл) добавляли 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амин (50 г, 195,98 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 4 часов. Реакционную смесь промывали насыщ. лимонной кислотой (500 мл x 4), а затем промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (200 мл) и фильтровали с получением твердого вещества, твердое вещество повторно растирали с ПЭ/ЭА (200 мл, 10:1) и сушили в вакууме, получая Промежуточное соединение C (70 г, 166,38 ммоль, выход 84,90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 412,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,4 Гц, 2H)1,39 (s, 9H) ppm.

Стадия 2: Получение 2-амино-N-[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение D)

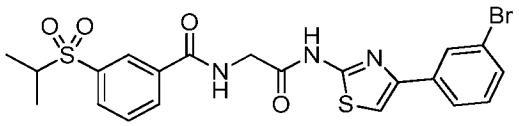


D

Раствор Промежуточного соединения C (14 г, 33,96 ммоль) в 4M HCl/диоксане (50 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Остаток концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (100 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (12,1 г, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 312,2

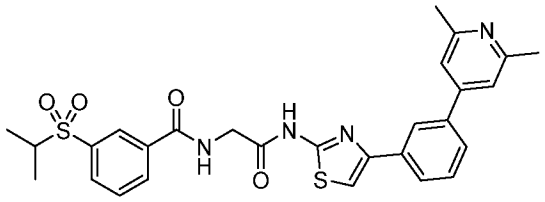
Стадия 3: Получение N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Промежуточное соединение F)



F

К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 17) (1,96 г, 8,60 ммоль), EDCI (2,75 г, 14,34 ммоль), HOBt (1,94 г, 14,34 ммоль) и DIEA (4,63 г, 35,85 ммоль, 6,24 мл) в ДХМ (30 мл) добавляли Промежуточное соединение D (2,5 г, 7,17 ммоль, HCl), смесь перемешивали при 30°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали насыщ.лимонной кислотой (200 мл x 3) и солевым раствором (200 мл), высушивали над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали, растирали с MeOH (20 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения F (2,8 г, 5,31 ммоль, выход 74,00%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 521,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,49 (s, 1H), 9,31-9,28 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21-8,30 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,90-7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,50-7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 4,23 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,52-2,51 (m, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Стадия 4: Получение N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 18)

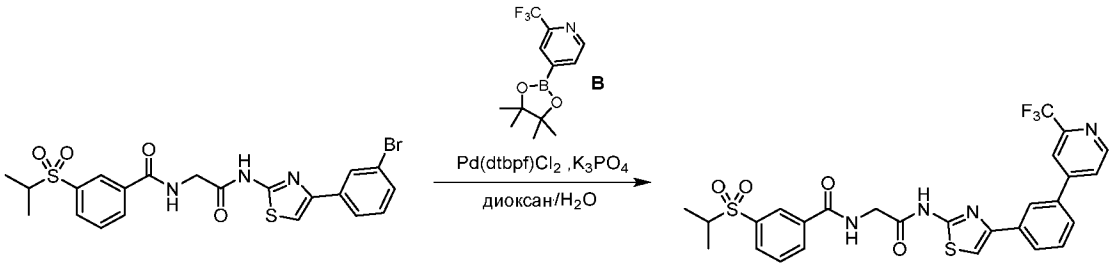


Соединение 18

Промежуточное соединение F (75 мг, 143,56 мкмоль), (2,6-диметил-4-пиридил)бороновую кислоту (43,35 мг, 287,12 мкмоль), дитретбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (9,36 мг, 14,36 мкмоль) и K_3PO_4 (91,42 мг, 430,68 мкмоль) растворяли в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл), смесь трижды продували N_2. Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Остаток суспендировали в MeOH/H_2O (2/1, 5 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Осадок собирали фильтрованием и промывали MeOH (3 мл), затем сушили в вакууме с получением Соединения 18 (59,64 мг, 106,74 мкмоль, выход 74,35%, чистота 98,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 549,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,51 (s, 1H), 9,31-9,28 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J =

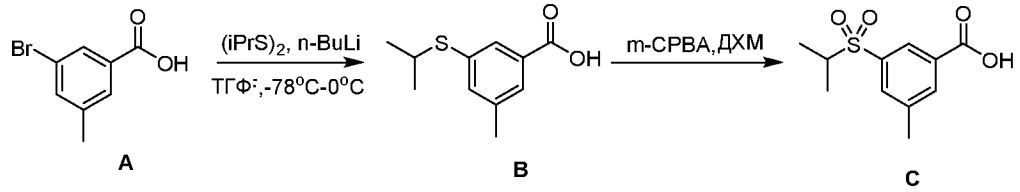
8,0 Гц, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 4,25 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,52-2,51 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 24. Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 19)

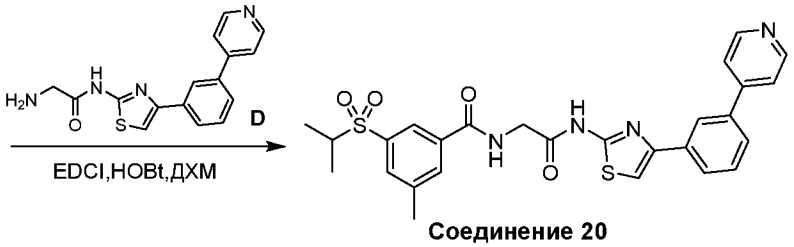


Смесь N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (полученного согласно способу из Примера 23) (75 мг, 143,56 мкмоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (39,20 мг, 143,56 мкмоль), ди-третбутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладий;железа (4,68 мг, 7,18 мкмоль), K_3PO_4 (121,89 мг, 574,23 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (0,08 мл) дегазировали N_2 3 раза, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, 100% этилацетат), органическую фазу концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условие с ТФУ: колонка: Phenomenex luna C18 150 x 25 10 ед.; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 44%-74%, 10 мин) и затем лиофилизировали с получением Соединения 19 (33,86 мг, 56,37 мкмоль, выход 39,27%, чистота 98%, ТФУ) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 589,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,53 (s, 1H), 9,32 -9,30 (m, 1H), 8,87 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,14 - 8,01 (m, 3H), 7,93 - 7,78 (m, 3H), 7,65 -7,63(m, 1H), 4,25 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,49 (s, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 25. Получение 3-(изопропилсульфонил)-5-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 20)

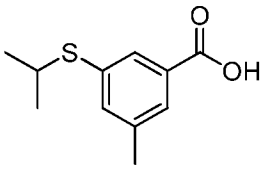


A B C



Соединение 20

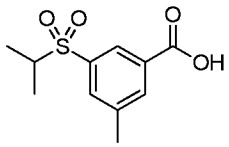
Стадия 1: Получение 3-изопропилсульфанил-5-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К смеси 3-бром-5-метилбензойной кислоты (1 г, 4,65 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли по каплям n-BuLi (2,5 M, 4,09 мл) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавляли 2-(изопропилдисульфанил)пропан (698,95 мг, 4,65 ммоль, 741,20 мкл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Смесь гасили водным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 1), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения B (800 мг, 3,80 ммоль, выход 81,81%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 211,1.

Стадия 2: Получение 3-изопропилсульфонил-5-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение C)

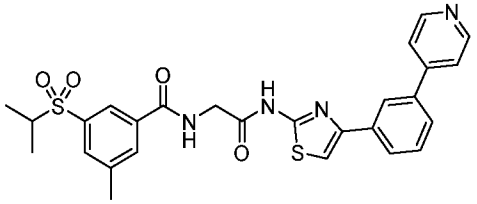


C

К смеси Промежуточного соединения B (800 мг, 3,80 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли m-CPBA (1,93 г, 9,51 ммоль, чистота 85%) одной порцией при 10°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Реакционный раствор выливали в H2O (**20** мл) и экстрагировали ДХМ (**20** мл x **2**). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 1), сушили безводным

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением Промежуточного соединения C (100 мг, 412,73 мкмоль, выход 10,85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 243,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MEOD) δ = 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

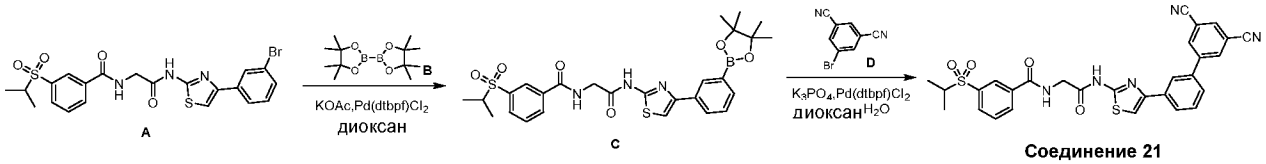
Стадия 3: Получение 3-(изопропилсульфонил)-5-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 20)



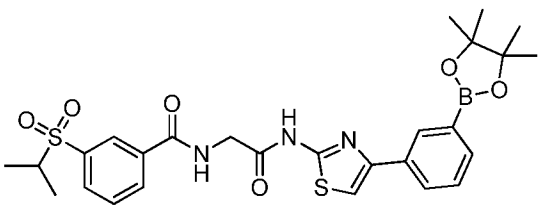
Соединение 20

К раствору Промежуточного соединения C (40 мг, 165,09 мкмоль), HOBt (33,46 мг, 247,64 мкмоль), EDCI (47,47 мг, 247,64 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного согласно способу из Примера 3) (57,26 мг, 165,09 мкмоль, HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (106,68 мг, 825,45 мкмоль, 143,78 мкл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), и образовывался осадок. Неочищенный продукт фильтровали, и твердое вещество очищали на колонке с обращенной фазой (условия FA) и лиофилизировали с получением соединения 20 (16,7 мг, 28,76 мкмоль, выход 17,42%, чистота 100%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 535,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,65 - 8,64 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 - 7,60(m, 4H), 4,20 (s, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,17(d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 26. Получение N-(2-((4-(3',5'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 21)



Стадия 1: Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил] тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Промежуточное соединение C)

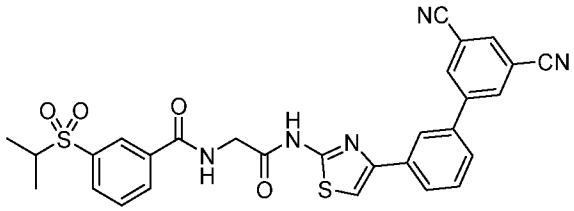


C

К раствору N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (полученного согласно способу из Примера 23) (1,4 г, 2,68 ммоль),

4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,04 г, 8,04 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (196,08 мг, 267,98 мкмоль) в диоксане (14 мл) добавляли KOAc (788,99 мг, 8,04 ммоль), смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, Петролейный эфир/этилацетат=1/1 к 4/1) и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения C (1,2 г, 2,04 ммоль, выход 76,27%, чистота 97%) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =570,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,56 (s, 1H), 9,33 - 9,31 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31-8,27 (m, 2H), 8,11-8,02 (m, 2H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 4,24 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 1,32 (s, 12H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

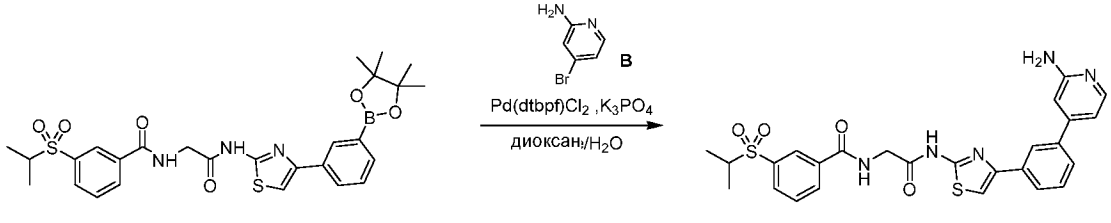
Стадия 2: Получение N-(2-((4-(3',5'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 21)



Соединение 21

К раствору Промежуточного соединения C (50 мг, 87,80 мкмоль) и 5-бромбензол-1,3-дикарбонитрила (27,26 мг, 131,69 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли K_3PO_4 (55,91 мг, 263,39 мкмоль) и ди-третбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (5,72 мг, 8,78 мкмоль). Перемешивали смесь при 75 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и этилацетатом (5 мл x 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/2) с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 21 (10,02 мг, 17,41 мкмоль, выход 19,83%, чистота 98,998%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =570,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,66 - 12,35 (m, 1H), 9,37 - 9,18 (m, 1H), 8,63 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J = 19,2 Гц, 2H), 8,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,89 - 7,79 (m, 3H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 4,25 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,52 - 3,50(m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

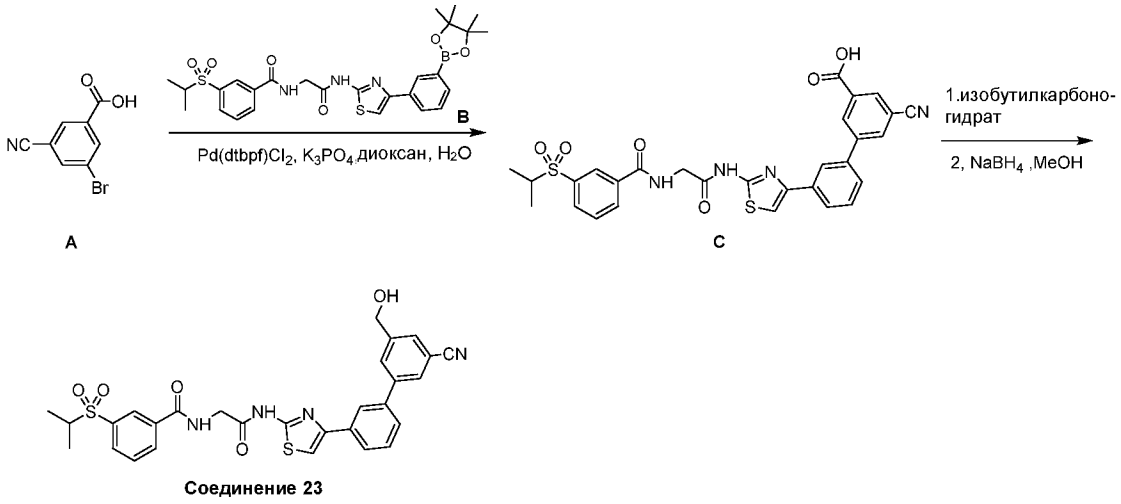
Пример 27. Получение N-(2-((4-(3-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 22)



A **Соединение 22**

К раствору 4-бромпиридин-2-амина (25 мг, 144,50 мкмоль), 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил- 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (полученного согласно способу из Примера 26) (82,29 мг, 144,50 мкмоль), K_3PO_4 (122,69 мг, 578,00 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (0,8 мл), добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (4,71 мг, 7,22 мкмоль), смесь дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, этилацетат), органическую фазу концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условие с ТФУ, колонка: Phenomenex luna C18 150×25 10 ед.; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 22 (49,42 мг, 73,79 мкмоль, выход 51,06%, чистота 97%, ТФУ) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 536,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,54(s, 1H), 9,33-9,30(m, 1H), 8,38-8,26(m, 3H), 8,11-8,04(m, 5H), 7,85-7,80(m, 2H), 7,73-7,63(m, 2H), 7,28-7,25(m, 2H), 4,24(d, J=5,6 Гц, 2H), 3,52-3,48(m, 1H), 1,18(d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

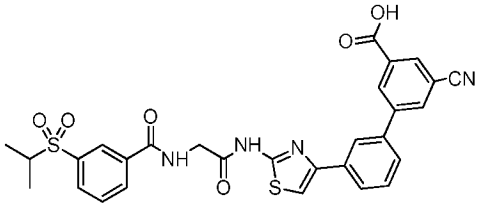
Пример 28. Получение N-(2-((4-(3'-циано-5'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 23)



A B C

Соединение 23

Стадия 1: Получение 5-циано-3'-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение C)

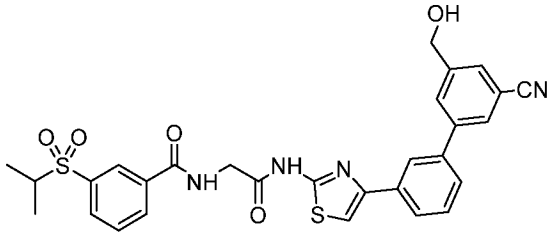


C

К раствору 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (полученного согласно способу из Примера 26) (125,98 мг, 221,21 мкмоль), 3-бром-5-цианобензойной кислоты (50 мг, 221,21 мкмоль) и K_3PO_4 (140,87 мг, 663,64 мкмоль) в диоксане (0,8 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли ди-

третбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (14,42 мг, 22,12 мкмоль) при 25°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ЭА (10 мл x 3). К водным слоям добавляли HCl (1 M) для доведения pH до 4, а затем экстрагировали ЭА (10 мл x 2), объединенные органические слои концентрировали с получением промежуточного соединения C (100 мг, 162,42 мкмоль, выход 73,42%, 95,61% чистоты) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =589,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 14,60 - 12,96 (m, 1H), 12,53 (s, 1H), 9,29 - 9,29 (m, 1H), 8,50 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,34 - 8,24 (m, 3H), 8,03 - 7,99 (m, 2H), 7,89 - 7,75 (m, 3H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 4,25 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 6H) ppm.

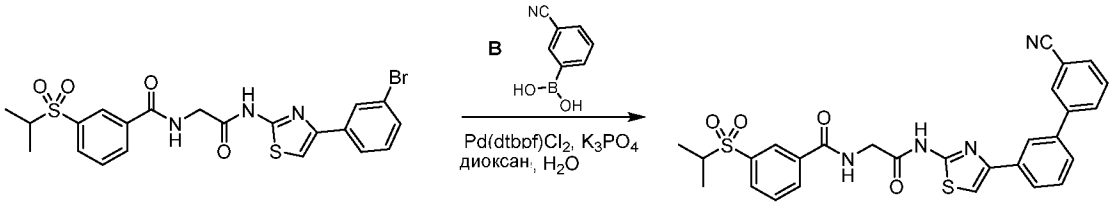
Стадия 2: Получение N-(2-((4-(3'-циано-5'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2 -оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 23)



Соединение 23

К раствору Промежуточного соединения C (80 мг, 135,90 мкмоль) и Et_3N (20,63 мг, 203,86 мкмоль, 28,37 мкл) в ТГФ (1 мл) добавляли по каплям изобутилкарбонохлоридат (22,27 мг, 163,08 мкмоль, 21,42 мкл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Затем по очереди добавляли MeOH (0,2 мл) и $NaBH_4$ (46,27 мг, 1,22 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до 25 °C и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 2), объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) и концентрировали с получением Соединения 23 (49,36 мг, 85,89 мкмоль, выход 63,20%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =575,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,51 (br s, 1H), 9,29 - 9,27 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 3H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 5,50 - 5,48 (m, 1H), 4,65 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

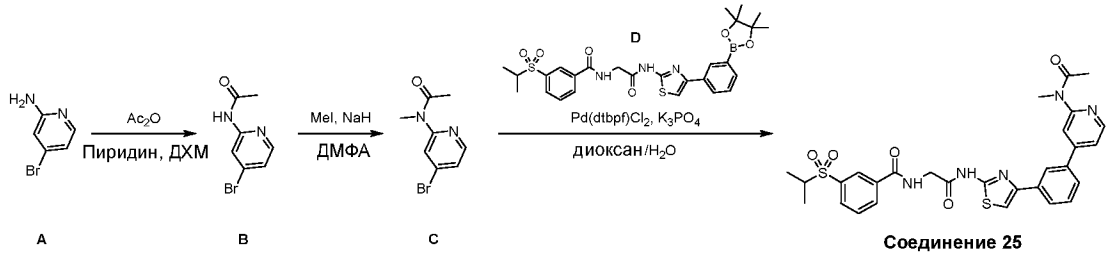
Пример 29. Получение N-(2-((4-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 24)



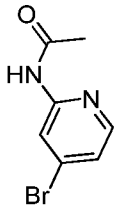
A **Соединение 24**

К раствору N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (полученного согласно способу из Примера 23) (50 мг, 95,71 мкмоль) и (3-цианофенил)бороновой кислоты (21,09 мг, 143,56 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл), добавляли K_3PO_4 (60,95 мг, 287,12 мкмоль) и дитрет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (6,24 мг, 9,57 мкмоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и этилацетатом (30 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условия FA) и лиофилизировали с получением неочищенного продукта, который повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150×25×10 ед.; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 44%-74%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 24 (11,80 мг, 20,73 мкмоль, выход 21,66%, чистота 95,70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =545,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО+D_2O) δ = 8,36 (s, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,07 -8,05 (m, 2H), 7,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 3H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 30. Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-((4-(3-(2-(N-метилацетамидо)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 25)



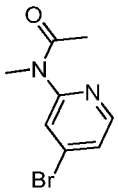
Стадия 1: Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение B)



B

К раствору 4-бромпиридин-2-амина (1 г, 5,78 ммоль) в ДХМ (7,5 мл) и пиридине (7,5 мл) добавляли Ac_2O (885,11 мг, 8,67 ммоль, 812,03 мкл), смесь перемешивали при 30°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (1 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 217,1.

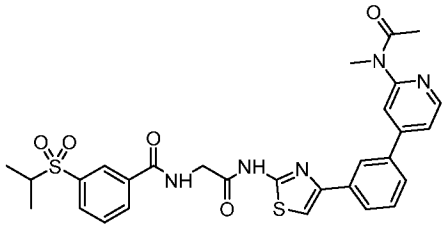
Стадия 2: Получение N-(4-бромпиридин-2-ил)-N-метилацетамида (Промежуточное соединение C)



C

К раствору Промежуточного соединения B (0,5 г, 2,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (139,49 мг, 3,49 ммоль, чистота 60%) в атмосфере N_2 при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, затем к смеси добавляли MeI (495,03 мг, 3,49 ммоль, 217,12 мкл) при 0°C, смесь нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения C (300 мг, 1,30 ммоль, выход 55,76%, чистота 99%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{79}BrM+H]^+$ = 229,1.

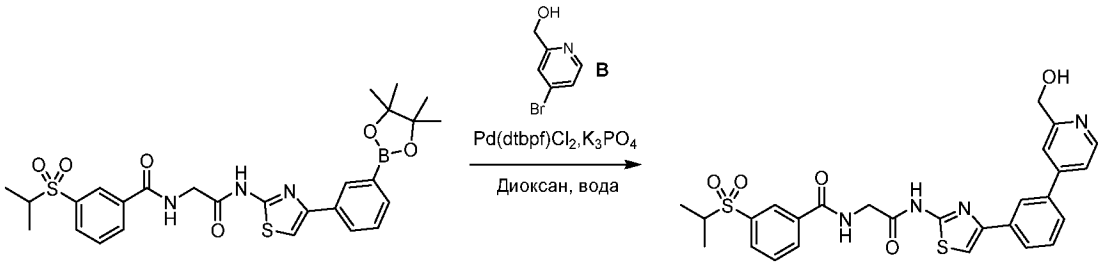
Стадия 3: Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-((4-(3-(2-(N-метилацетамидо)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 25)



Соединение 25

К раствору Промежуточного соединения C (40 мг, 174,62 мкмоль), 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (полученного согласно способу из Примера 26) (99,44 мг, 174,62 мкмоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железа (11,38 мг, 17,46 мкмоль) в диоксане (1,2 мл) и воде (0,3 мл) добавляли K_3PO_4 (111,20 мг, 523,85 мкмоль) в атмосфере N_2, смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (5,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 25 (38,77 мг, 60,30 мкмоль, выход 34,53%, чистота 99,18%, FA) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 592,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,52 (s, 1H), 9,31 - 9,28 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 2H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,89 - 7,78 (m, 4H), 7,69 (br d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 3,34 (br s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 31. Получение N-(2-((4-(3-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 26)

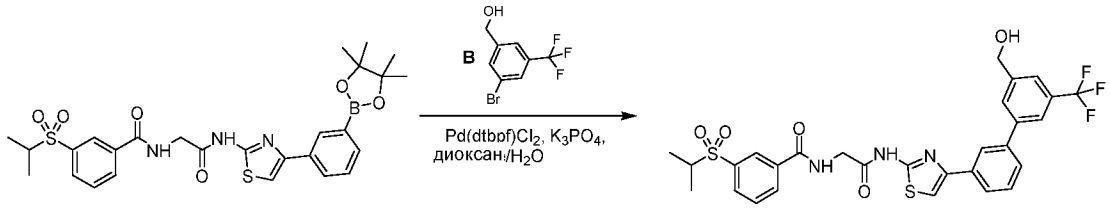


A

Соединение 26

К смеси 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазола -2-ил]амино]этил]бензамида (полученного согласно способу из Примера 26) (50 мг, 87,80 мкмоль), (4-бром-2-пиридил)метанола (24,76 мг, 131,70 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (11,44 мг, 17,56 мкмоль) и K3PO4 (55,91 мг, 263,40 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали ЭА (5 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл x 2), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150×25 5 мкл; подвижная фаза: [вода (0,075%ТФУ)-ACN];B%: 15%-45%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 26 (20,18 мг, 29,06 мкмоль, выход 33,09%, чистота 95,7%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 551,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,55 (s, 1H), 9,32-9,29 (m, 1H), 8,74 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 8,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 3H), 8,00 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 3H), 7,69-7,65 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,26 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 32. Получение N-(2-((4-(3'-(гидроксиметил)-5'-(трифторметил)-[1,1“-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 27)



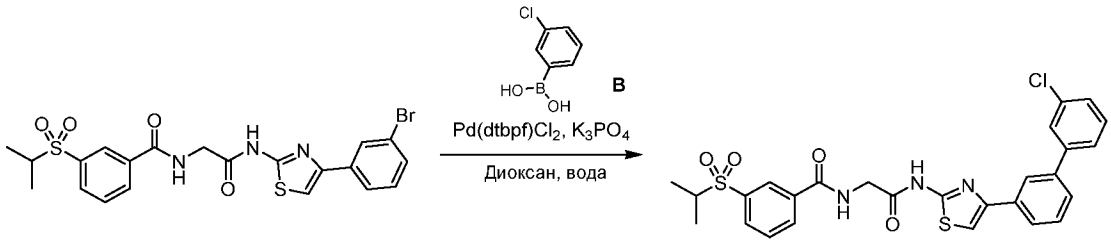
A

Соединение 27

К раствору 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (полученного согласно способу из Примера 26) (122,82 мг, 215,66 мкмоль), [3-бром-5-(трифторметил)фенил]метанола (50,00 мг, 196,05 мкмоль) и K_3PO_4 (124,85 мг, 588,16 мкмоль) в диоксане (0,8 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли ди-третбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (12,78 мг, 19,61 мкмоль) при 25°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3), объединенные органические слои концентрировали с получением масла черно-коричневого цвета. Масло очищали флэш-

хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин), концентрировали в вакууме с получением Соединения 27 (34,05 мг, 51,36 мкмоль, выход 26,20%, чистота 93,17%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =618,0. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,51 (s, 1H), 9,29 - 9,28 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 5,49 - 5,48 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

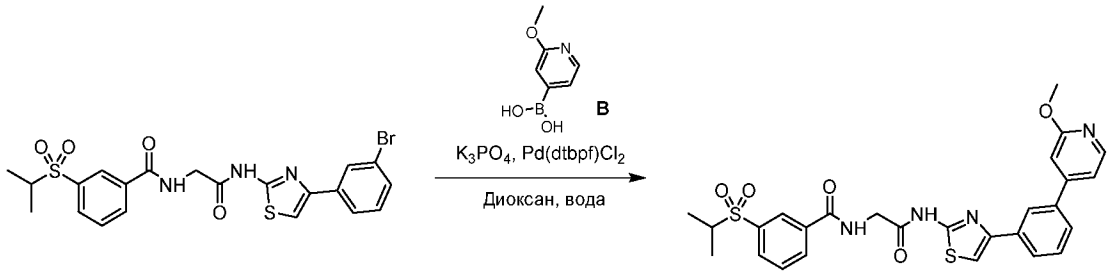
Пример 33. Получение N-(2-((4-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 28)



A **Соединение 28**

К раствору N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (полученного согласно способу из Примера 23) (50 мг, 95,71 мкмоль) и (3-хлорфенил)бороновой кислоты (29,93 мг, 191,41 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл), добавляли K_3PO_4 (60,95 мг, 287,12 мкмоль) и дитрет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (6,24 мг, 9,57 мкмоль) в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл x 1) и EtOAc (15 мл) и перемешивали в течение 10 мин, органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 10 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~55% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением неочищенного продукта, который повторно очищали при помощи обращенной фазы (состояние 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Соединения 28 (8,29 мг, 14,95 мкмоль, выход 15,62%, чистота 99,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 554,3. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 10,88 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,52 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,30 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7,2 Гц, 6H) ppm.

Пример 34. Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-((4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 29)

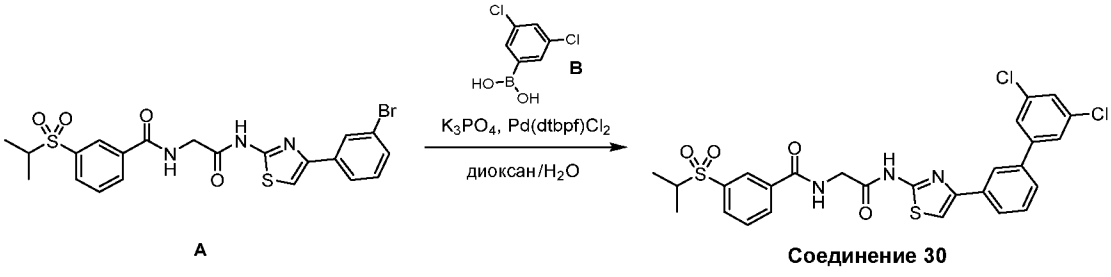


A

Соединение 29

К раствору N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (полученного согласно способу из Примера 23) (50 мг, 95,71 мкмоль), (2-метокси-4-пиридил)бороновая кислота (29,28 мг, 191,41 мкмоль), K_3PO_4 (60,95 мг, 287,12 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (6,24 мг, 9,57 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 29 (24,15 мг, 40,31 мкмоль, выход 42,12%, чистота 99,6%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 551,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,53 (br s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 8,11 - 7,97 (m, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,37 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,25 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 6H) ppm.

Пример 35. Получение N-(2-((4-(3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 30)



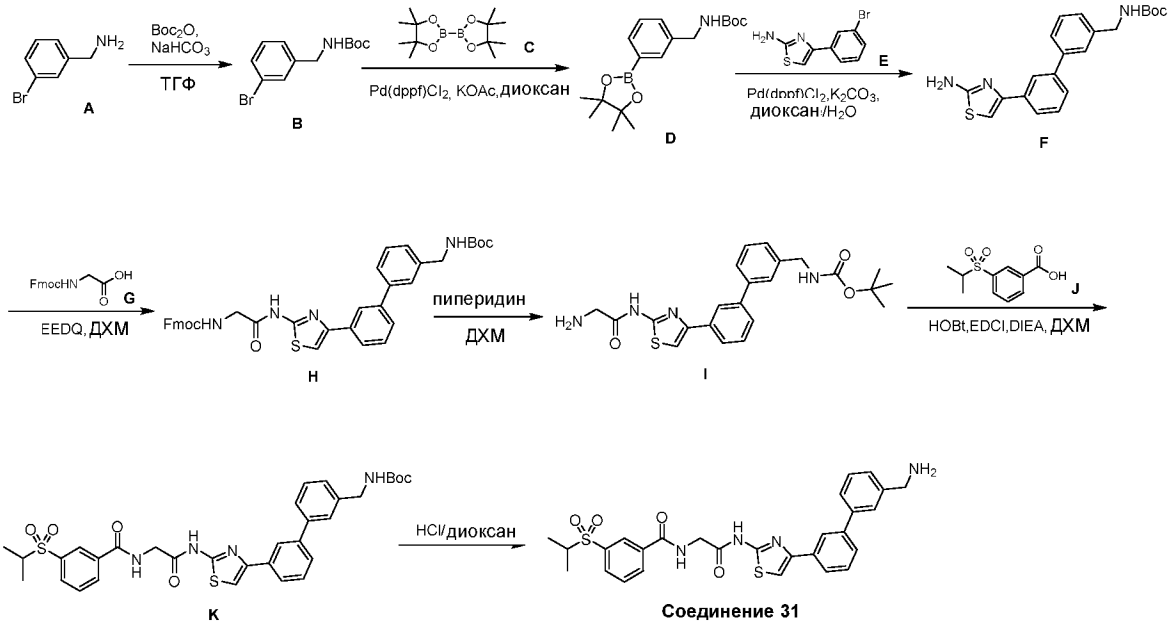
A

Соединение 30

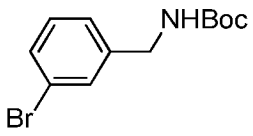
К раствору N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (полученного согласно способу из Примера 23) (50 мг, 95,71 мкмоль), (3,5-дихлорфенил)бороновой кислоты (36,53 мг, 191,41 мкмоль), K_3PO_4 (60,95 мг, 287,12 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (6,24 мг, 9,57 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с обращенной фазой (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 30 (10,27 мг, 17,45 мкмоль, выход 18,23%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z

[^{35}ClM+H]$^+$ = 588,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,52 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 2H), 8,08 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m 3H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,27 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 36. Получение N-(2-((4-(3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил))бензамида (Соединение 31)



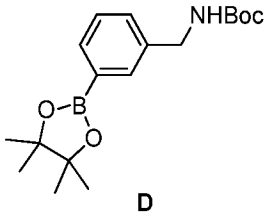
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[(3-бромфенил)метил]карбамата (Промежуточное соединение Б)



B

К раствору (3-бромфенил)метанамина (50 г, 268,75 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли $NaHCO_3$ (45,15 г, 537,49 ммоль) и Boc_2O (64,52 г, 295,62 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением Промежуточного соединения B (76 г, неочищенное) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=[^{81}BrM+H-56]$^+$ =232,1.

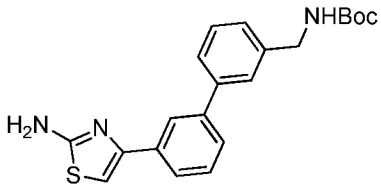
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения B (76 г, 265,58 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)- К 1,3,2-диоксаборолана (80,93 г, 318,70 ммоль) в диоксане (800 мл) добавляли KOAc (78,19 г, 796,75 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (19,43 г, 26,56 ммоль) в атмосфере N_2, смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (1000 мл), раствор экстрагировали ЭА (1000 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (2000 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения D (88 г, неочищенное) в виде черного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H-56]^+$ =278,3.

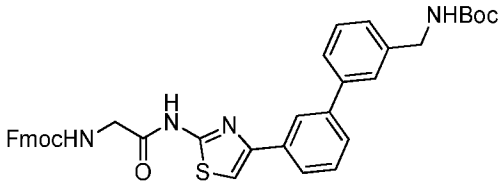
Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[[3-[3-(2-аминотиазол-4-ил)фенил]фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение F)



F

К раствору промежуточного соединения D (78,37 г, 235,17 ммоль) и 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (40 г, 156,78 ммоль) в диоксане (900 мл) и H2O (90 мл) добавляли K_2CO_3 (65,00 г, 470,34 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (5,74 г, 7,84 ммоль), смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат=5:1-3:1). Раствор концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения F (26 г, 67,74 ммоль, выход 43,21%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 6H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11-7,10 (m, 3H), 4,22 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H) ppm. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H-56]^+$ =382,3.

Стадия 4: Получение 9H-флуорен-9-илметил-N-[2-[[4-[3-[3-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение H)

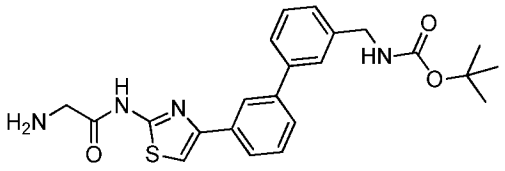


H

К раствору Промежуточного соединения F (1 г, 2,62 ммоль) и 2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)уксусной кислоты (935,19 мг, 3,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HATU (1,20 г, 3,15 ммоль) и DIEA (1,69 г, 13,11 ммоль, 2,28 мл), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали ЭА (10 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения H

(1,7 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=[M+H-56]$^+$ =605,1.

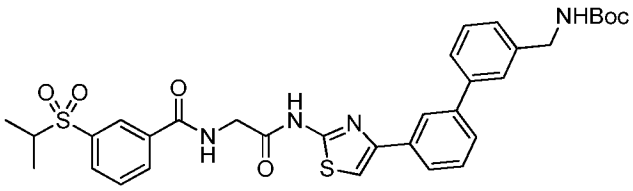
Стадия 5: Получение трет-бутил-N-[[3-[3-[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-4-ил]фенил]фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение I)



I

К смеси Промежуточного соединения H (1 г, 1,51 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли пиперидин (2 мл), смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условия 0,1% FA). pH элюата доводили до 9 с помощью $NaHCO_3$, экстрагировали ЭА (100 мл x 3), объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением Промежуточного соединения I (200 мг, 439,87 мкмоль, выход 29,07%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=[M+H-56]$^+$ =439,3.

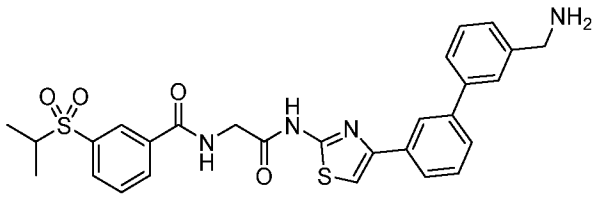
Стадия 6: Получение трет-бутил-((3'-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)карбамата (Промежуточное соединение K)



K

К раствору Промежуточного соединения I (200 мг, 456,06 мкмоль) и 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (156,15 мг, 684,08 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли EDCI (104,91 мг, 547,27 мкмоль), HOBt (73,95 мг, 547,27 мкмоль) и DIEA (294,71 мг, 2,28 ммоль, 397,18 мкл), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл), раствор экстрагировали ЭА (5 мл x 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением Промежуточного соединения K (290 мг, 446,99 мкмоль, выход 98,01%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=[M+H-56]$^+$ =593,3.

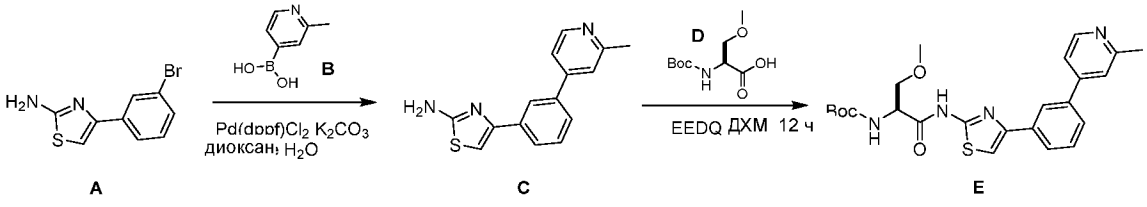
Стадия 7: Получение N-(2-((4-(3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 31)

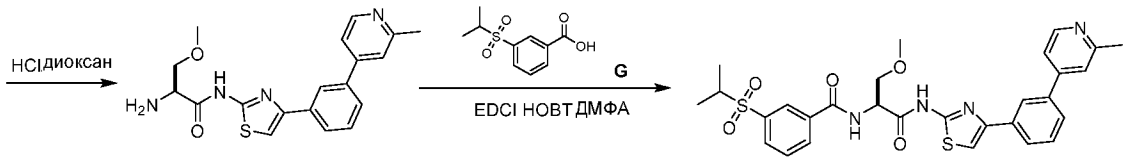


Соединение 31

Смесь Промежуточного соединения K (290 мг, 446,99 мкмоль) в HCl/диоксане (3 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка (250 мг). Остаток (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; B%: 32%-62%, 10 мин), раствор лиофилизировали с получением Соединения 31 (10,45 мг, 19,05 мкмоль, выход 4,26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =549,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ = 9,33-9,26 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,24 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

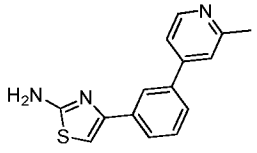
Пример 37. Получение (S)-3-(изопропилсульфонил)-N-(3-метокси-1-((4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)бензамида (Соединение 32)





Соединение 32

Стадия 1: Получение 4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-амина (Промежуточное соединение C)

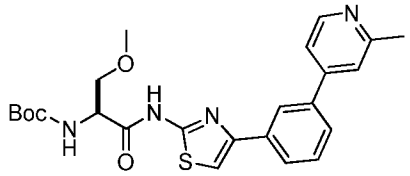


C

Смесь 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (1 г, 3,92 ммоль), (2-метил-4-пиридил)бороновой кислоты (805,13 мг, 5,88 ммоль), K_2CO_3 (1,63 г, 11,76 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (286,79 мг, 391,95 мкмоль)

в диоксане (10 мл), H2O (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1:1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (1 г, 3,74 ммоль, выход 95,43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =268,3. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,56-8,49 (m, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 2,55 (s, 3H) ppm.

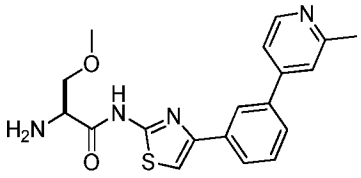
Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-(3-метокси-1-((4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение E)



E

Смесь промежуточного соединения C (950 мг, 3,55 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метоксипропановой кислоты (934,84 мг, 4,26 ммоль), EEDQ (1,76 г, 7,11 ммоль) в ДХМ (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали NaCl (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенной фазой (основание) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения E (1,3 г, 2,77 ммоль, выход 78,08%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =469,4. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,43 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,67-7,48 (m, 3H), 7,17 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,52 (br d, J = 6,6 Гц, 1H), 3,58 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,44-1,25 (m, 9H) ppm.

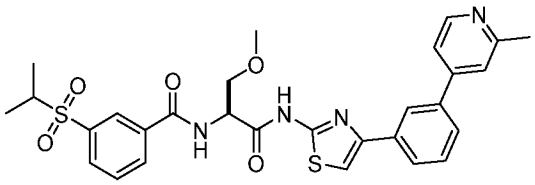
Стадия 3: Получение (S)-2-амино-3-метокси-N-(4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)пропанамида (Промежуточное соединение F)



F

Смесь Промежуточного соединения E (300 мг, 640,25 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 1,60 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали с получением Промежуточного соединения F (350 мг, неочищенная соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =369,2.

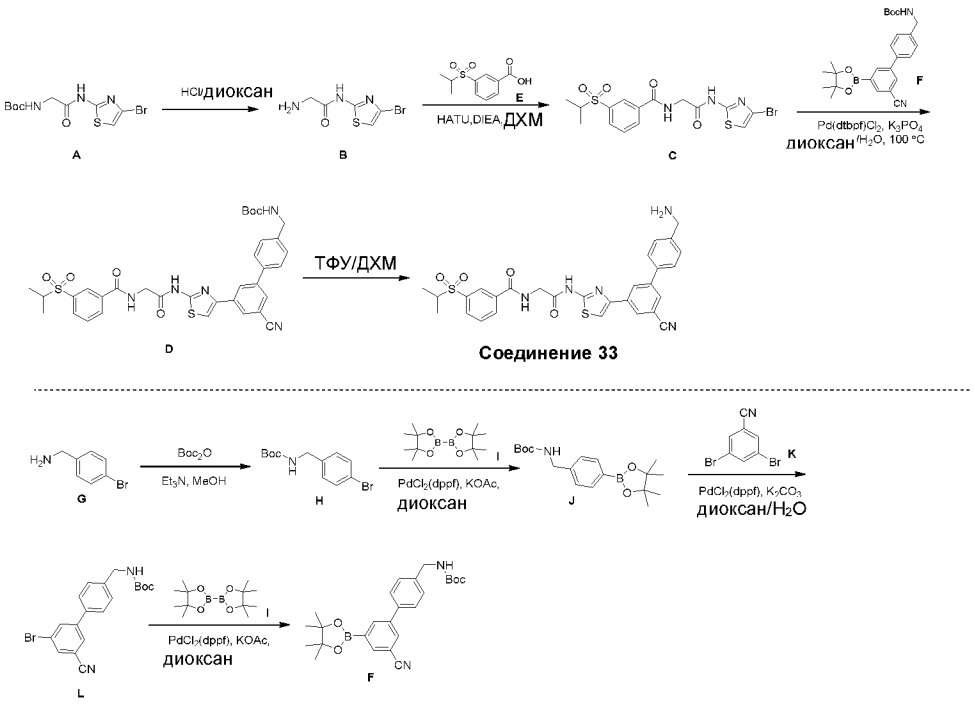
Стадия 4: Получение (S)-3-(изопропилсульфонил)-N-(3-метокси-1-((4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)бензамида (Соединение 32)



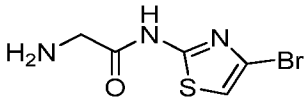
Соединение 32

Смесь Промежуточного соединения F (90 мг, 222,27 мкмоль, соль HCl), 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (101,47 мг, 444,54 мкмоль), DIEA (114,90 мг, 889,08 мкмоль, 154,86 мкл), HOBt (60,07 мг, 444,54 мкмоль) и EDCI (85,22 мг, 444,54 мкмоль) в ДМФА (1 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенной фазы (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 32 (73 мг, 115,50 мкмоль, выход 51,96%, соль FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =579,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО+D_2O) δ = 8,51 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 5,02-4,95 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 38. Получение N-[2-[[4-[3-[4-(аминометил)фенил]-5-цианофенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Соединение 33)



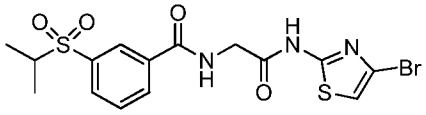
Стадия 1: Получение 2-амино-N-(4-бромтиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение B)



B

К смеси трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (200 мг, 594,88 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 5 мл) одной порцией при 20°C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (162 мг, 594,39 мкмоль, выход 99,92%, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+H]+ = 237,8.

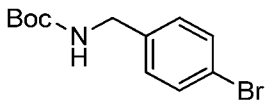
Стадия 2: Получение N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Промежуточное соединение C)



C

К смеси 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (201,00 мг, 880,57 мкмоль) и DIEA (303,49 мг, 2,35 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (446,43 мг, 1,17 ммоль) одной порцией при 20°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 минут, затем добавляли Промежуточное соединение B (160 мг, 587,05 мкмоль, соль HCl), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие с ТФУ; колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)-ACN]; B%: 30%-60%, 4 мин) и концентрировали с получением промежуточного соединения C (120 мг, 268,85 мкмоль, выход 45,80%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,43-8,42 (m, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 7H) ppm.

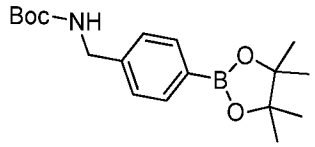
Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[(4-бромфенил)метил]карбамата (Промежуточное соединение H)



H

К смеси (4-бромфенил)метанамина (10 г, 53,75 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбоната (23,46 г, 107,50 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Et_3N (10,88 г, 107,50 ммоль) одной порцией при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения H (12 г, 41,93 ммоль, выход 78,02%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M-55]+ = 229,9.

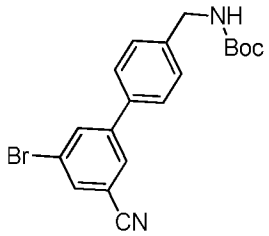
Стадия 4: Получение трет-бутил-N-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение J)



J

К смеси Промежуточного соединения H (5 г, 17,47 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,32 г, 20,97 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (255,69 мг, 349,45 мкмоль) и KOAc (5,14 г, 52,42 ммоль) одной порцией при 20°C в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения J (5,6 г, 16,81 ммоль, выход 96,18%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M-55]+ = 278,1.

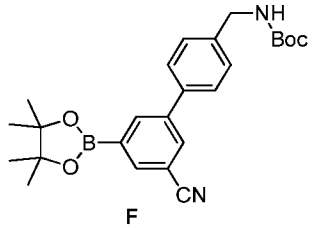
Стадия 5: Получение трет-бутил-N-[[4-(3-бром-5-цианофенил)фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение L)



L

Смесь 3,5-дибромбензонитрила (6,58 г, 25,21 ммоль), промежуточного соединения J (5,6 г, 16,81 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (245,93 мг, 336,11 мкмоль) и K_2CO_3 (6,97 г, 50,42 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (5 мл) дегазировали и затем нагревали до 100°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения L (1,3 г, 3,36 ммоль, выход 19,97%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7,85 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,31-4,30 (m, 2H), 1,38 (s, 9H) ppm.

Стадия 6: Получение трет-бутил-N-[[4-[3-циано-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение F)

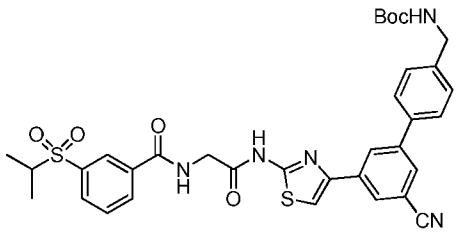


F

Смесь Промежуточного соединения L (1,2 г, 3,10 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,57 г, 6,20 ммоль),

$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (126,52 мг, 154,93 мкмоль) и KOAc (912,32 мг, 9,30 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10/1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения F (1,1 г, 2,53 ммоль, выход 81,73%) в виде белого твердого вещества.

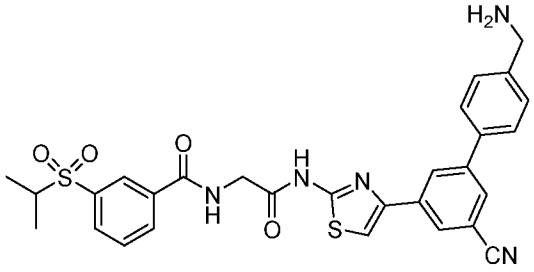
Стадия 7: Получение трет-бутил-N-[[4-[3-циано-5-[2-[[2-[(3-изопропилсульфонилбензоил)амино]ацетил]амино]тиазол-4-ил]фенил]фенил]метил]карбамата (Промежуточное соединение D)



D

Смесь Промежуточного соединения F, Промежуточного соединения C (100 мг, 224,04 мкмоль), K_3PO_4 (142,67 мг, 672,13 мкмоль), циклопентил(дифенил)фосфана; ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;железа (23,05 мг, 44,81 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) дегазировали и затем нагревали до 100°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, Петролейный эфир/этилацетат=1/1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения D (70 мг, 88,31 мкмоль, выход 39,41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+Na]+ = 696,1.

Стадия 8: Получение N-[2-[[4-[3-[4-(аминометил)фенил]-5-цианофенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Соединение 33)

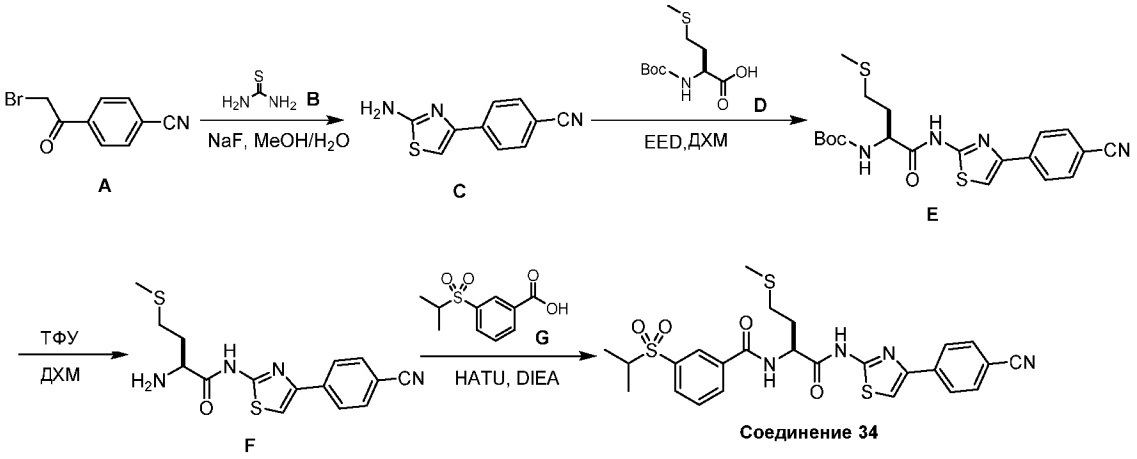


Соединение 33

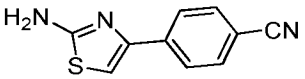
К Промежуточному соединению D (70 мг, 88,31 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1 мл) одной порцией при 20 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие с ТФУ; колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1%ТФУ)-ACN]; B%: 27%-51%, 10 мин) и лиофилизировали с получением соединения 33 (42,28 мг, 61,48 мкмоль, выход 69,62%, соль ТФУ) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+H]+ = 574,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО – d^6) δ = 12,54 (brs, 1H), 9,33-9,31 (m, 1H) 8,53-8,52 (m, 1H), 8,39-8,28 (m, 1H), 8,35-8,34 (m, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,16-8,15

(m, 3H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,26 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 1,19 (d, J = 8,0 Гц, 6H) ppm.

Пример 39. Получение (S)-N-(1-((4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 34)



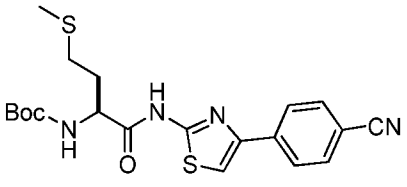
Стадия 1: Получение 4-(2-аминотиазол-4-ил)бензонитрила (Промежуточное соединение C)



C

К смеси 4-(2-бромацетил)бензонитрила (10 г, 44,63 ммоль), тиомочевины (3,74 г, 49,10 ммоль) в H_2O (150 мл)/MeOH (150 мл) добавляли NaF (93,70 мг, 2,23 ммоль, 93,70 мкл), а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения C (8,9 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =202,1.

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-(1-((4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение E)

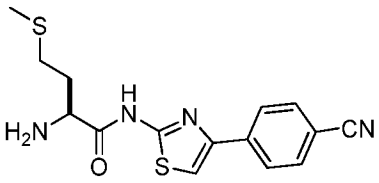


E

Смесь Промежуточного соединения C (1 г, 4,97 ммоль), (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метилтио)бутановой кислоты (1,86 г, 7,45 ммоль) и EEDQ (1,84 г, 7,45 ммоль) в ДХМ (20 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали

над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 20:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения E (1,22 г, 2,54 ммоль, выход 51,08%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z$[M+H]^+$ =433,1. СЖХ: OJ-3-MeOH (DEA)-5-40-3 мл-35 T, Rt: 2,019 мин, э.и.%=100%.

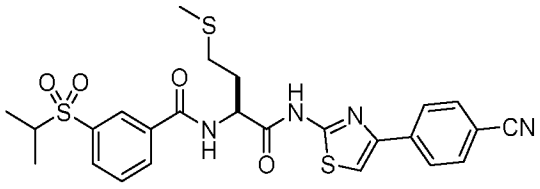
Стадия 3: Получение (S)-2-амино-N-(4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)-4-(метилтио)бутанамида (Промежуточное соединение F)



F

К смеси Промежуточного соединения E (1,2 г, 2,77 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,5 мл), и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения F (715,00 мг, 1,83 ммоль, выход 65,90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =333,0.

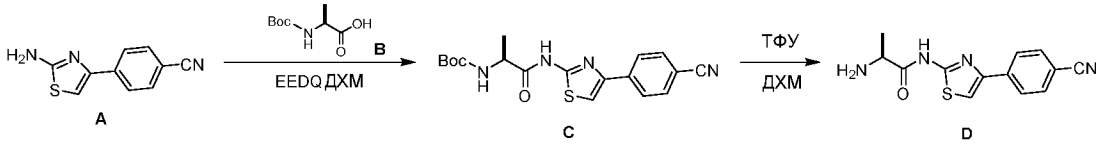
Стадия 4: Получение (S)-N-(1-((4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 34)

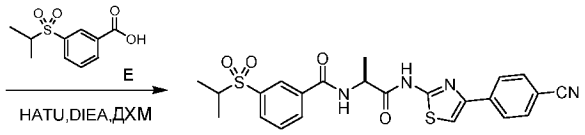


Соединение 34

К раствору 3-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты (128,40 мг, 562,50 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (291,65 мг, 767,05 мкмоль), DIEA (198,27 мг, 1,53 ммоль, 267,21 мкл) и Промежуточное соединение F (200 мг, 511,37 мкмоль) по очереди. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 2:1) и концентрировали с получением Соединения 34 (240 мг, 424,55 мкмоль, выход 83,02%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =543,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,65 (s, 1H), 9,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,10- 8,03 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,82-7,79 (m, 1H), 4,83-4,78 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,19-1,17 (m, 6H) ppm. СЖХ: Cellucoat-MeOH (DEA)-40-3 mL-35T, Rt: 0,979 мин, % э.и.=100%.

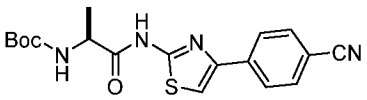
Пример 40. Получение (S)-N-(1-((4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 35)





Соединение 35

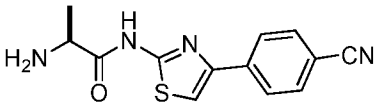
Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил-(1-((4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (705,13 мг, 3,73 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли EEDQ (921,59 мг, 3,73 ммоль) и 4-(2-аминотиазол-4-ил)бензонитрил (полученный согласно способу из Примера 39) (500 мг, 2,48 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества, фильтрат разбавляли 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 20:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (914 мг, 2,23 ммоль, выход 89,89%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =373,1. СЖХ: OD-3_5CM_MEOH (DEA)_5_40_3ML_AT35.M, % э.и.=100%, Rt: 1,407 мин.

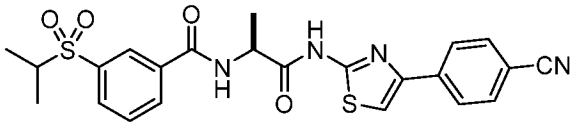
Стадия 2: Получение (S)-2-амино-N-(4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)пропанамида (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (900 мг, 2,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли $NaHCO_3$ (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (375 мг, 1,20 ммоль, выход 49,58%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z$[M+H]^+$ =273,0.

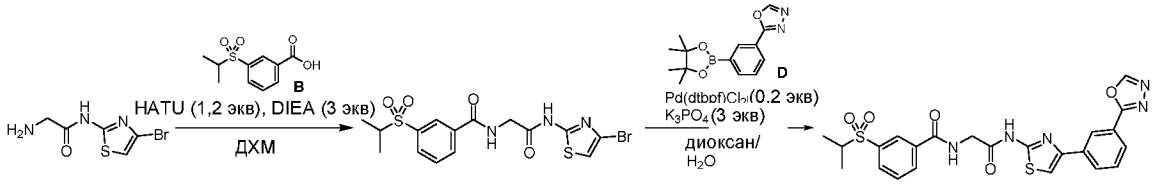
Стадия 3: Получение (S)-N-(1-((4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 35)



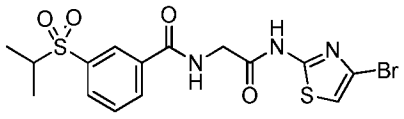
Соединение 35

К раствору 3-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты (120,32 мг, 527,13 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HATU (273,31 мг, 718,81 мкмоль), DIEA (185,80 мг, 1,44 ммоль, 250,41 мкл) и Промежуточное соединение D (150 мг, 479,21 мкмоль) по очереди. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3:1) и концентрировали с получением Соединения 35 (200 мг, 410,30 мкмоль, выход 85,62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =483,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56 (s, 1H), 9,14 (d, J=6,4 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J= 8,4 Гц, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,82-7,78 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 1,49 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,19-1,17 (m, 6H) ppm. СЖХ: OJ-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.lcm, % э.и.=100%, Rt: 2,359 мин.

Пример 41. Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамида (Соединение 36)



Стадия 1: Получение N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Промежуточное соединение C)

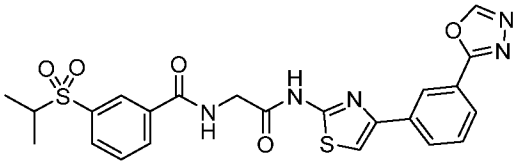


C

К смеси 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (45,23 мг, 198,13 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HATU (90,40 мг, 237,75 мкмоль) и DIEA (102,43 мг, 792,51 мкмоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 минут. Затем добавляли 2-амино-N-(4-бромтиазол-2-ил)ацетамид (54 мг, 198,13 мкмоль), и смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH (4 мл) и перемешивали в

течение 10 минут, и осадок собирали фильтрованием, промывали МТБЭ (2 мл) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (45 мг, 98,88 мкмоль, выход 49,91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 448,0.

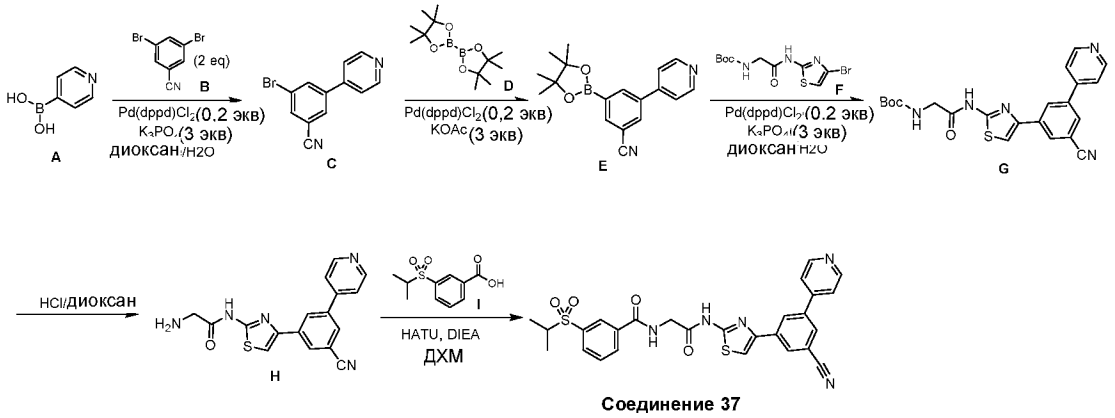
Стадия 2: Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамида (Соединение 36)



Соединение 36

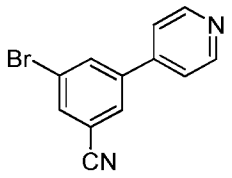
Промежуточное соединение C (45 мг, 100,82 мкмоль), 2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазол (54,87 мг, 201,64 мкмоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (13,14 мг, 20,16 мкмоль) и K_3PO_4 (64,20 мг, 302,46 мкмоль) растворяли в диоксане (2 мл) и H_2O (0,2 мл), и смесь трижды продували N_2. Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли еще 2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3,4-оксадиазола (54,87 мг, 201,64 мкмоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (13,14 мг, 20,16 мкмоль), и смесь перемешивали при 100°C еще 2 часа. Затем смесь фильтровали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, ПЭ:EtOAc=20:1-1:1, ДХМ:MeOH=10:1), и элюент концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH_3H_2O+10 мМ NH4HCO3)-ACN]; B%: 26%-59%, 10 минут). Элюент концентрировали в вакууме и затем экстрагировали EtOAc (40 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150×25 5 ед.; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 36 (2,95 мг, 5,77 мкмоль, выход 5,72%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 512,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 12,50 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,298.26 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,95 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,77-7,63 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 1,18 (d, J= 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 42. Получение N-[2-[[4-[3-циано-5-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Соединение 37)



Соединение 37

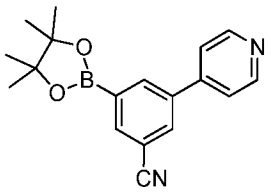
Стадия 1: Получение 3-бром-5-(4-пиридил)бензонитрила (Промежуточное соединение C)



C

4-пиридилбороновую кислоту (0,5 г, 4,07 ммоль), 3,5-дибромбензонитрил (2,12 г, 8,14 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (595,28 мг, 813,55 мкмоль) и K_3PO_4 (2,59 г, 12,20 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл), и смесь трижды продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:EtOAc = 50:1-2:1). Затем твердое вещество суспендировали в EtOAc (5 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Осадок собирали фильтрованием и промывали МТБЭ (2 мл), сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (450 мг, 1,74 ммоль, выход 42,70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 258,9. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ= 8,75-8,74 (m, 2H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,46-7,45 (m, 2H) ppm.

Стадия 2: Получение 3-(4-пиридил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (Промежуточное соединение E)

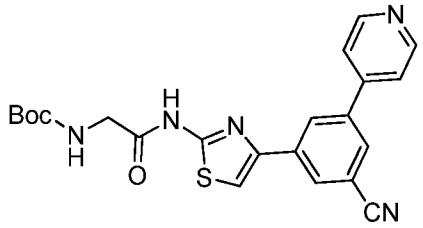


E

Промежуточное соединение C (200 мг, 771,90 мкмоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3 2-диоксаборолан (235,22 мг, 926,28 мкмоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (112,96 мг, 154,38 мкмоль) и KOAc (227,27 мг, 2,32 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл), и смесь продували N_2 три раза. Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения E (236 мг, неочищенное) в виде черного масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

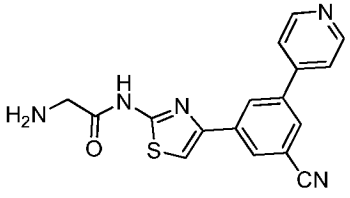
Стадия 3: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[3-циано-5-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение G)



G

Трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамат (125 мг, 371,80 мкмоль), Промежуточное соединение E (227,66 мг, 743,59 мкмоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (48,46 мг, 74,36 мкмоль) и K_3PO_4 (236,76 мг, 1,12 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл) и H_2O (0,4 мл), и смесь продували N_2 три раза. Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Добавляли воду (40 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH (3 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Наконец, осадок собирали фильтрованием, промывали МТБЭ (2 мл) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения G (45 мг, 103,33 мкмоль, выход 27,79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 436,3.

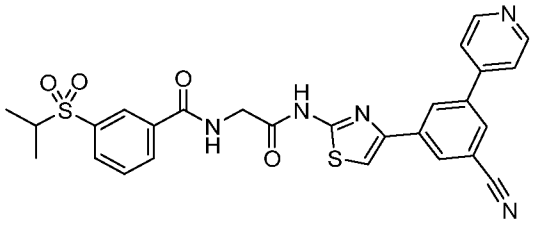
Стадия 4: Получение 2-амино-N-[4-[3-циано-5-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение H)



H

К раствору Промежуточного соединения G (55 мг, 126,29 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 1 мл), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения H (46 мг, неочищенное, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+Na]^+$ = 359,2.

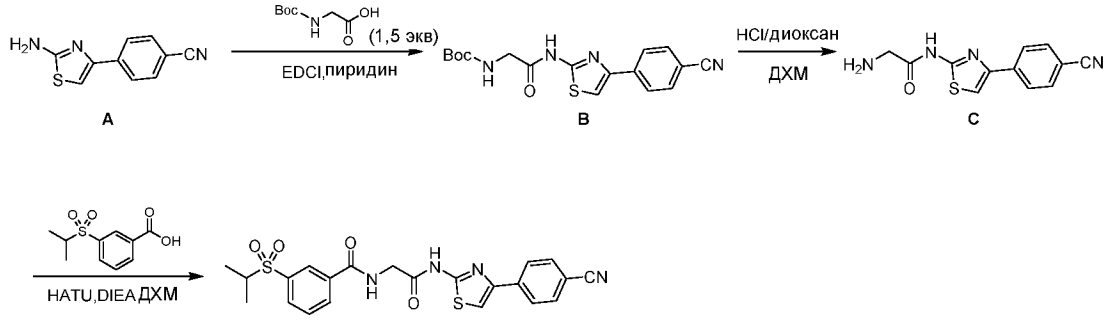
Стадия 5: Получение N-[2-[[4-[3-циано-5-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Соединение 37)



Соединение 37

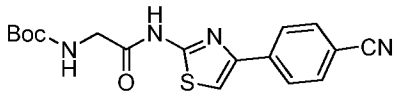
К смеси 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (22,10 мг, 96,81 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HATU (44,17 мг, 116,18 мкмоль) и DIEA (50,05 мг, 387,26 мкмоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 5 минут. Затем добавляли Промежуточное соединение H (36 мг, 96,81 мкмоль), и смесь перемешивали при 30°C еще 2 часа. Осадок собирали фильтрованием, твердое вещество суспендировали в ДМСО (1 мл) и MeOH (4 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем осадок собирали фильтрованием, затем промывали МТБЭ (3 мл) и лиофилизировали с получением Соединения 37 (17,62 мг, 31,48 мкмоль, выход 25,40%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 546,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 12,58 (s, 1H), 9,34-9,31 (m, 1H), 8,73-8,71 (m, 2H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 2H), 8,27-8,26 (m, 2H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 3H), 4,25 (d, J= 5,6 Гц, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 1,18 (d, J= 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 43. Получение N-[2-[[4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Соединение 38)



Соединение 38

Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение B)

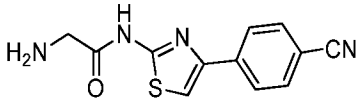


B

К раствору 4-(2-аминотиазол-4-ил)бензонитрила (полученного согласно способу из Примера 39) (400 мг, 1,99 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли EDCI (1,14 г, 5,96 ммоль) и 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (417,83 мг, 2,39 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали раствором лимонной кислоты (20 мл) и солевым раствором (25 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 20:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения B (500 мг, 1,35 ммоль, выход 68,08%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 359,1

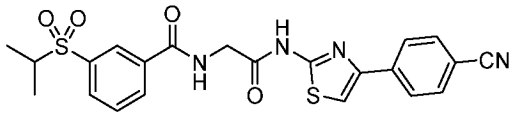
Стадия 2: Получение 2-амино-N-[4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение C)



C

К раствору промежуточного соединения B (500 мг, 1,40 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 4,17 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления растворителя, твердое вещество промывали МБТЭ (10 мл), сушили в вакууме с получением промежуточного соединения C (400 мг, неочищенное, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 259,1

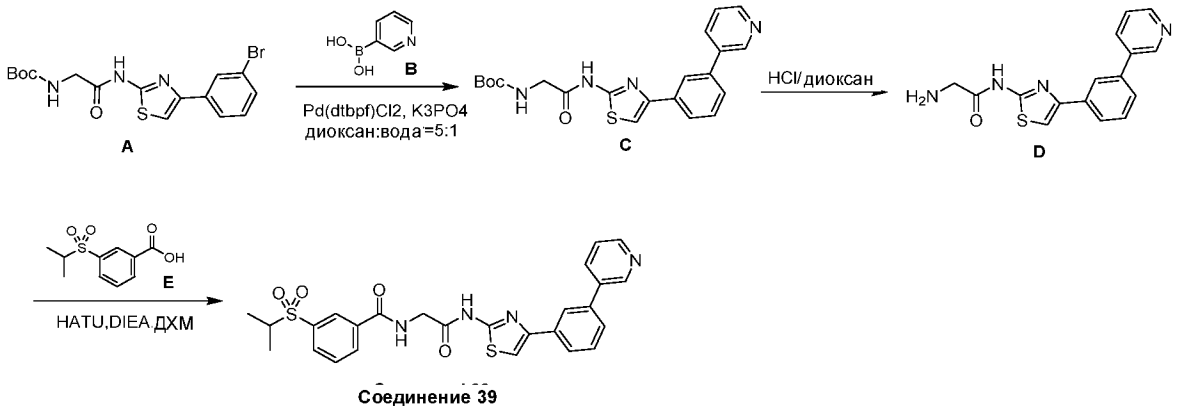
Стадия 3: Получение N-[2-[[4-(4-цианофенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамида (Соединение 38)



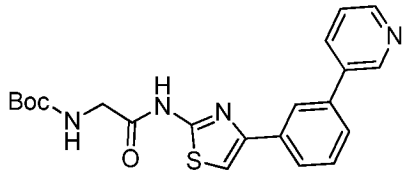
Соединение 38

К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (185,86 мг, 814,22 мкмоль) в ДХМ (5 мл) по очереди добавляли HATU (309,59 мг, 814,22 мкмоль), DIEA (526,16 мг, 4,07 ммоль) и Промежуточное соединение C (200 мг, 678,52 мкмоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления растворителя, и осадок на фильтре промывали МТБЭ (10 мл), сушили в вакууме с получением соединения 38 (230 мг, 456,52 мкмоль, выход 67,28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 469,1. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,54 (s, 1H), 9,32-9,29 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J= 7,6, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,94-7,89 (m, 3H), 7,83-7,79 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,53-3,46 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 44. Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(3-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 39)

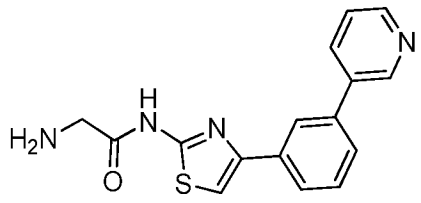


Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(3-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение C)



К раствору трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 2) (100 мг, 242,54 мкмоль) и 3-пиридилбороновой кислоты (89,44 мг, 727,62 мкмоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл), добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (31,62 мг, 48,51 мкмоль) и K_3PO_4 (154,45 мг, 727,62 мкмоль). Реакционную смесь трижды дегазировали азотом и перемешивали в течение 2 часов при 100°C. Смесь разбавляли ЭА (30 мл) и фильтровали через диоксид кремния, затем промывали водой (10 мл x 3) и солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (125 мг, неочищенное) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =411,1.

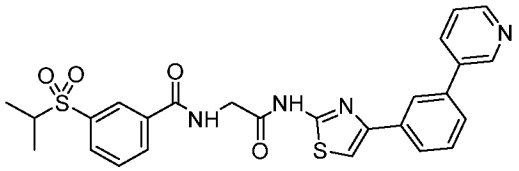
Стадия 2: Получение 2-амино-N-[4-[3-(3-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение D)



Раствор Промежуточного соединения C (120,00 мг, 292,33 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 10 мл) перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и концентрировали в вакууме. Эту операцию повторяли трижды. Остаток промывали МТБЭ (5 мл x 2), и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (120 мг, неочищенное, соль

HCl) в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =311,0.

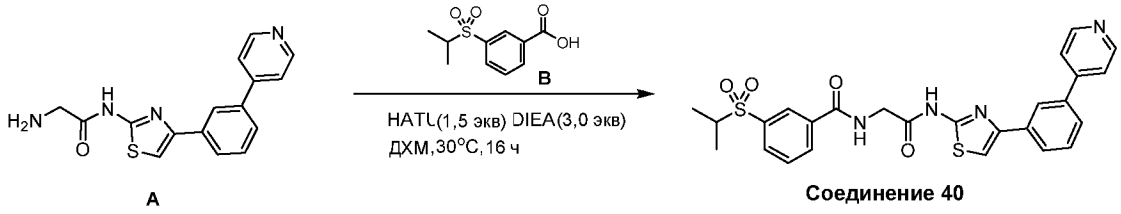
Стадия 3: Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(3-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамида (Соединение 39)



Соединение 39

К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (7,35 мг, 32,20 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HATU (18,38 мг, 48,34 мкмоль), DIEA (12,49 мг, 96,64 мкмоль, 16,83 мкл). Затем добавляли Промежуточное соединение D (10 мг, 28,83 мкмоль, соль HCl), и смесь перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Объединяли смесь из 3 партий и разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл x 2), водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 20%-40%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 39 (5,86 мг, 9,23 мкмоль, выход 10,67%, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =521,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,51 (s, 1H), 9,32-9,30 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 8,38-8,27 (m, 4H), 8,07-7,99 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 4,25 (br d, J=5,6 Гц, 2H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 45. Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 40)

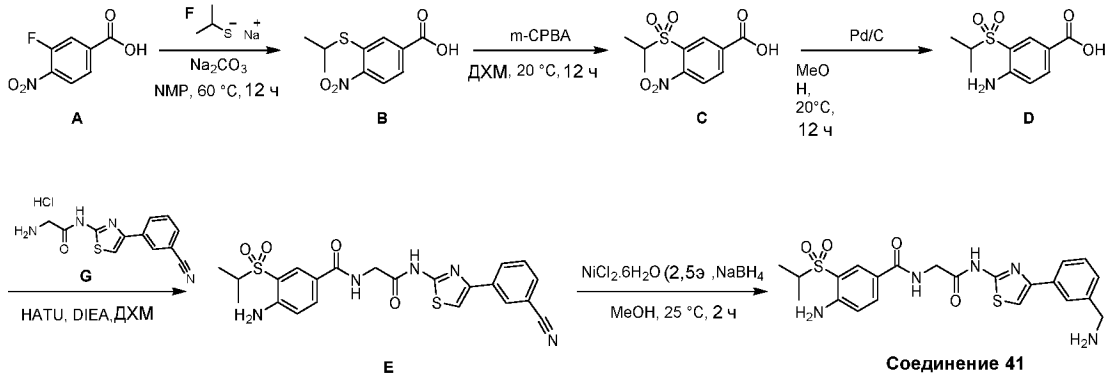


A **Соединение 40**

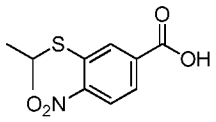
К раствору 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (294,00 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HATU (735,20 мг, 1,93 ммоль), DIEA (499,60 мг, 3,87 ммоль, 673,32 мкл). Затем добавляли 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (400 мг, 1,15 ммоль, соль HCl) и смесь перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл x 2), водой (5 мл x 3) и солевым раствором (5 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ:MeOH = 100:1~10:1) и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали из ДМСО (2 мл) и MeOH (200 мл), получая Соединение 40 (132). мг, 253,54 мкмоль, выход 21,98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =521,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,51 (br s, 1H), 9,31-9,28 (m, 1H), 8,68 (d, J = 6,0 Гц,

2H), 8,39 (s, 1H), 8,33-8,25 (m, 2H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,77 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 7,65-7,56 (m, 1H), 4,26 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 46. Получение 4-амино-N-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 41)



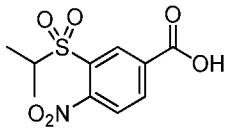
Стадия 1: Получение 3-(изопропилтио)-4-нитробензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

Раствор 3-фтор-4-нитробензойной кислоты (2 г, 10,80 ммоль), Na_2CO_3 (1,15 г, 10,80 ммоль) и пропан-2-тиолата натрия (1,27 г, 12,97 ммоль) в NMP (20 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до 20 °C и затем добавляли воду (30 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Органические слои отбрасывали, а водный слой обрабатывали 1 н. раствором HCl до pH=3. Образовывался осадок. Осадок собирали фильтрованием, промывали ЭА и сушили при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (2,4 г, 8,06 ммоль, выход 74,58%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 242,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ= 13,82 (br s, 1H), 8,19 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,87-7,86 (m, 1H), 3,75-3,74 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H) ppm.

Стадия 2: Получение 3-(изопропилсульфонил)-4-нитробензойной кислоты (Промежуточное соединение C)

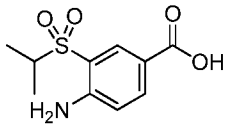


C

К раствору Промежуточного соединения B (617,28 мг, 2,07 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли m-CPBA (1,07 г, 5,27 ммоль, чистота 85%). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×8 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (SiO_2, ПЭ:ЭА=от 20:1 до 2:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (180 мг, 658,71

мкмоль, выход 31,78%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 274,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ= 14,10 (br s, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 8,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,82-3,81 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm.

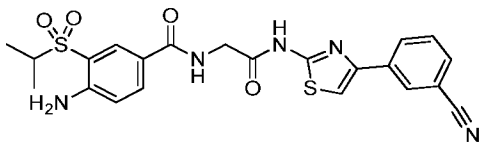
Стадия 3: Получение 4-амино-3-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (160 мг, 585,52 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (80 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на квадратный дюйм; 1,03 Бар) при 20 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтруют через кусок целита. Осадок на фильтре промывали метанолом (3×5 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (130 мг, 432,84 мкмоль, выход 73,92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 244,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,36-11,59 (m, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,76 (br s, 2H), 3,41-3,32 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H) ppm.

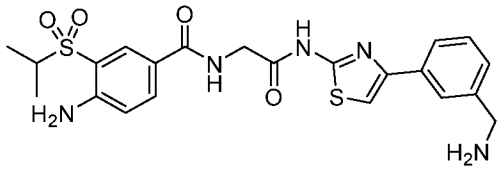
Стадия 4: Получение 4-амино-N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения D (100 мг, 411,05 мкмоль) в ДМФА (1,2 мл) добавляли HATU (234,44 мг, 616,58 мкмоль) и DIEA (286,38 мкл, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 15 мин. Затем к раствору добавляли 2-амино-N-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]ацетамид (полученный согласно способу из Примера 47) (121,16 мг, 411,05 мкмоль, соль HCl). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,75 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ЭА (3×3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условия FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения E (90 мг, 184,26 мкмоль, выход 44,83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 484,2.

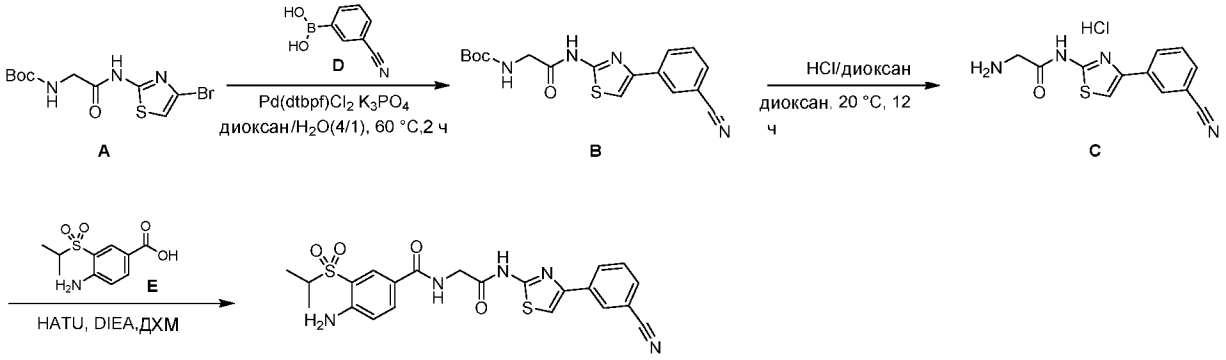
Стадия 5: Получение 4-амино-N-(2-((4-(3-(аминометил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 41)



Соединение 41

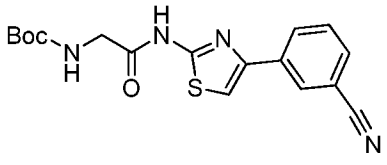
К раствору Промежуточного соединения E (50 мг, 103,40 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли дихлорникель;гексагидрат (61,44 мг, 258,50 мкмоль) и $NaBH_4$ (39,12 мг, 1,03 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду (0,1 мл). Смесь фильтровали через кусок целита. Осадок на фильтре промывали ДМСО (1 мл) и MeOH (3×5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условия FA) и лиофилизировали с получением Соединения 41 (11 мг, 20,61 мкмоль, выход 19,94%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 488,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d_4) δ= 8,51 (br s, 1H), 8,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00-7,99 (m, 2H), 7,91-7,90 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,41-3,40 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm.

Пример 47 Получение 4-амино-N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 42)



Соединение 42

Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение B)

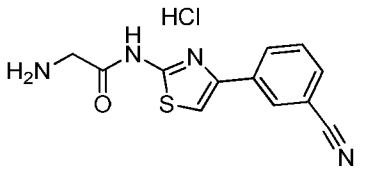


B

К раствору трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 4) (200 мг, 594,88 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли (3-цианофенил)бороновую кислоту (131,12 мг, 892,31 мкмоль), K_3PO_4 (378,82 мг, 1,78 ммоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан; дихлорпалладий; железо (38,77 мг, 59,49 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с

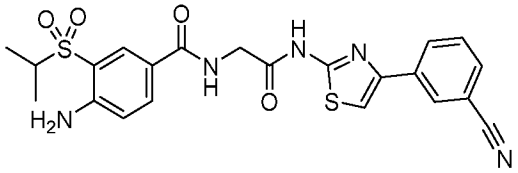
обращенной фазой (FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения B (178 мг, 471,80 мкмоль, выход 79,31%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =359,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ= 9,81 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,11 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,53 (s, 9H) ppm.

Стадия 2: Получение гидрохлорида 2-амино-N-(4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение C)



К раствору Промежуточного соединения B (170 мг, 474,31 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (138 мг, неочищенное, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 259,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, оксид дейтерия) δ= 7,84 (m, 2H), 7,56 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H) ppm.

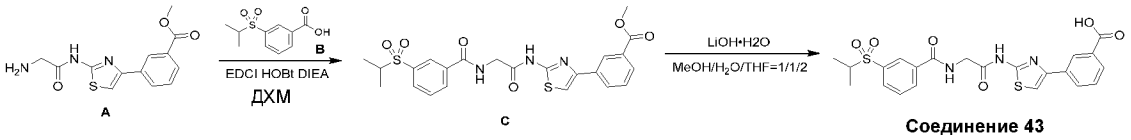
Стадия 3: Получение 4-амино-N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 42)



Соединение 42

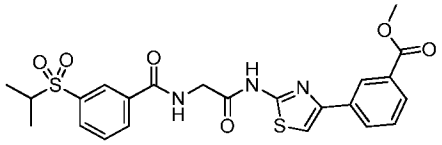
К раствору 4-амино-3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 47) (100 мг, 411,05 мкмоль) в ДМФА (1,2 мл) добавляли HATU (234,44 мг, 616,58 мкмоль) и DIEA (286,38 мкл, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. Затем добавляли промежуточное соединение C (121,16 мг, 411,05 мкмоль, соль HCl). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,75 часов. Реакционный раствор разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ЭА (3×3 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условия FA) и лиофилизировали с получением Соединения 42 (90 мг, 184,26 мкмоль, выход 44,83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 484,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ= 12,54-12,33 (m, 1H), 8,81-8,80 (m, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 8,24-8,23 (m, 1H), 8,08 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,15 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

Пример 48. Получение 3-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)бензойной кислоты (Соединение 43)



A B C Соединение 43

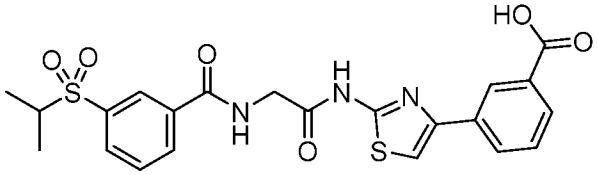
Стадия 1: Получение метил-3-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)бензоата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору метил-3-[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-4-ил]бензоата (60 мг, 183,05 мкмоль, HCl) в ДХМ (1 мл) добавляли 3-изопропилсульфонилбензойную кислоту (41,78 мг, 183,05 мкмоль), DIEA (159,41 мкл, 915,23 мкмоль), затем к смеси добавляли EDCI (52,63 мг, 274,57 мкмоль) и HOBt (37,10 мг, 274,57 мкмоль), и смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенной фазой (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения C (60 мг, 117,23 мкмоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =502,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 (br s, 1H), 9,30-9,27 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,79-7,59 (m, 1H), 4,24 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

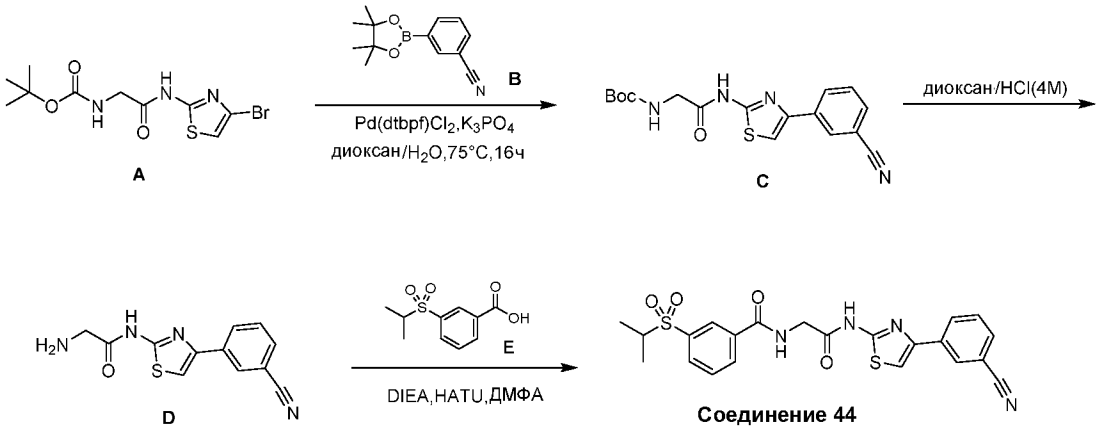
Стадия 2: Получение 3-(2-(2-(3-(изопропилсульфонил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)бензойной кислоты (Соединение 43)



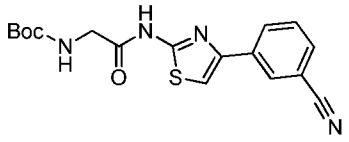
Соединение 43

К раствору промежуточного соединения C (60 мг, 119,62 мкмоль) в MeOH/H_2 O/ТГФ=1/1/2 (1 мл) добавляли LiOH·H_2O (10,04 мг, 239,25 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли HCl (1 н.) для доведения pH до 4, при этом образовывался белый осадок. Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением соединения 43 (35,68 мг, 72,94 мкмоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =488,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ = 13,06 (br s, 1H), 12,55 (br s, 1H), 9,34-9,32 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,88-7,82 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,25-4,24 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 1H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 49. Получение N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 44)



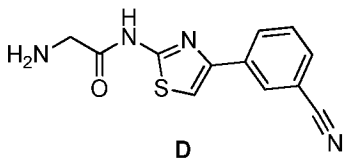
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К смеси трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 4) (150 мг, 446,16 мкмоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (122,65 мг, 535,39 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (284,11 мг, 1,34 ммоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (58,16 мг, 89,23 мкмоль) одной порцией при 25°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой (FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения C (110 мг, 306,91 мкмоль, выход 68,79%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 359,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 9,82 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,24(s, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,11 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H) ppm.

Стадия 2: Получение 2-амино-N-(4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

К смеси Промежуточного соединения C (110 мг, 306,91 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 383,63 мкл) одной порцией при 25°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (60 мг, 196,00 мкмоль, выход 63,86%, соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 259,1.

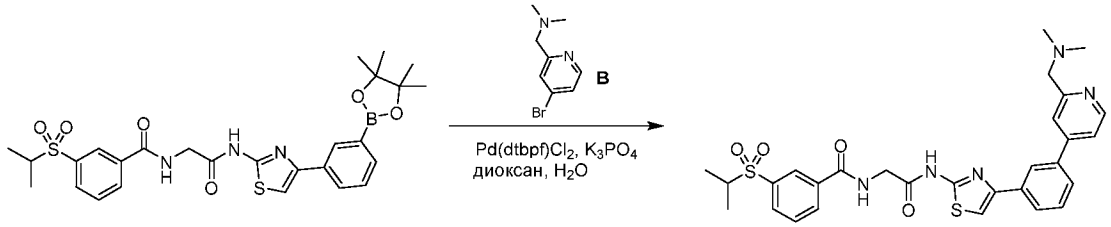
Стадия 3: Получение N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 44)



Соединение 44

К смеси 3-изопропилсульфонилбензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 17) (37,28 мг, 163,34 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (63,33 мг, 490,01 мкмоль, 85,35 мкл) и HATU (93,16 мг, 245,00 мкмоль) одной порцией при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, затем добавляли Промежуточное соединение D (50 мг, 163,34 мкмоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0,5 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с обращенной фазой (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 44 (47,33 мг, 99,97 мкмоль, выход 61,21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 469,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ= 9,29 (br s, 1H), 8,35 (d, J=19,4 Гц, 2H), 8,25-8,22 (m, 2H), 8,05 (J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (s,1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 1H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 1,19(d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 50. Получение N-(2-((4-(3-(2-((диметиламино)метил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамида (Соединение 45)



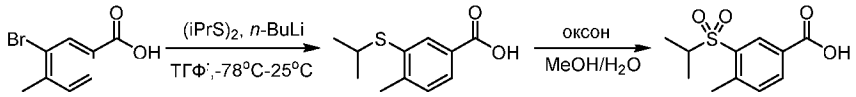
A

Соединение 45

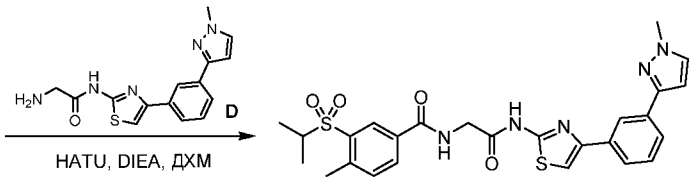
Смесь 3-изопропилсульфонил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол- 2-ил]амино]этил]бензамида (полученного согласно способу из Примера 26) (60 мг, 105,36 мкмоль), 1-(4-бром-2-пиридил)-N,N-диметилметанамина (полученного согласно способу из FG-A1629) (27,19 мг, 126,43 мкмоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (6,87 мг, 10,54 мкмоль) и K_3PO_4 (22,36 мг, 105,36 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Соединения 45 (20 мг, 32,06 мкмоль, выход 30,43%, чистота 100%, FA) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 578,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,54 (s, 1H), 9,31-928 (m, 1H), 8,58 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H),8,18 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d,

J=8,0 Гц, 1H) 7,84-7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,64-7,57 (m, 2H), 4,25 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 6H) ppm.

Пример 51. Получение 3-(изопропилсульфонил)-4-метил-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 46)

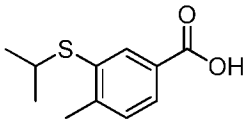


A B C



Соединение 46

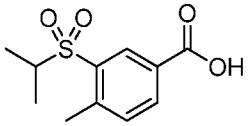
Стадия 1: Получение 3-(изопропилтио)-4-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К раствору 3-бром-4-метилбензойной кислоты (1 г, 4,65 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли по каплям n-BμLi (2,5 M, 4,09 мл) при -78 °C в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли 2-изопропилсульфанилпропан (549,84 мг, 4,65 ммоль, 675,56 мкл), растворенный в ТГФ (1 мл), при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем при 25°C еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 1 н. раствором NaOH (30 мл) и промывали EtOAc (40 мл). Органический слой отбрасывали, а pH водного слоя доводили до ~3 с помощью 4M HCl, а затем экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения B (900 мг, 4,28 ммоль, выход 92,03%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =211,2.

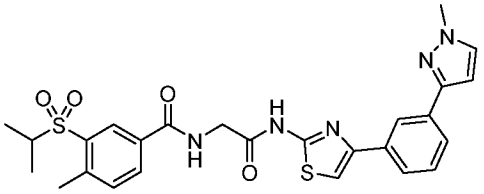
Стадия 2: Получение 3-(изопропилсульфонил)-4-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение C)



C

К раствору Промежуточного соединения B (200 мг, 951,06 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли Оксон (877,02 мг, 1,43 ммоль) в H_2O (1 мл) при 0 °C и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор Na_2SO_3 (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой отбрасывали, а pH водного слоя доводили до ~4 с помощью 2 н. HCl, а затем экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (160 мг, 621,73 мкмоль, выход 65,37%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =242,9.

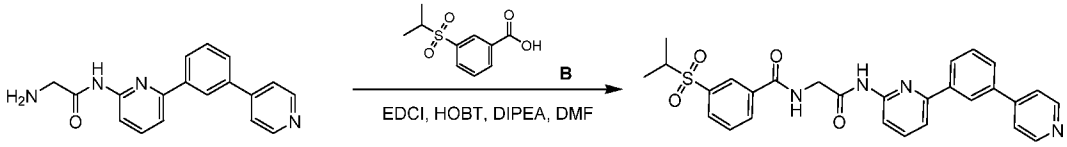
Стадия 3: Получение 3-(изопропилсульфонил)-4-метил-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 46)



Соединение 46

К раствору Промежуточного соединения C (80 мг, 330,18 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HATU (150,65 мг, 396,22 мкмоль) и DIEA (128,02 мг, 990,54 мкмоль, 172,53 мкл), и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем добавляли 2-амино-N-[4-[3-(1-метилпиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (115,51 мг, 330,18 мкмоль, соль HCl), и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 часа. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (10 x 2 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150×25 10 ед.; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 33%-63%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 46 (87,88 мг, 163,45 мкмоль, выход 49,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =538,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,34-8,33 (m, 1H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,56-3,49 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,4 Гц, 6H) ppm.

Пример 52. Получение 3-(изопропилсульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 47)

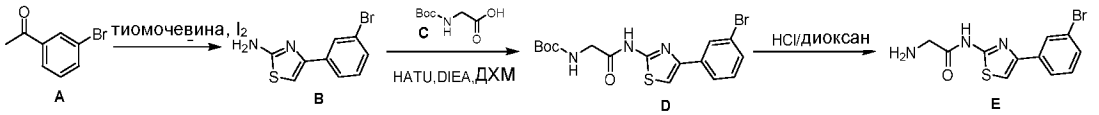


A **Compound 47**

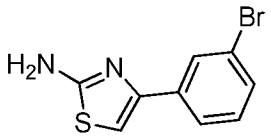
К раствору 3-(изопропилсульфонил)бензойной кислоты (30 мг, 131,43 мкмоль) и 2-амино-N-(6-(3-(пиридин-4-ил)фенил)пиридин-2-ил)ацетамида (44,79 мг, 131,43 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли EDCI (50,39 мг, 262,85 мкмоль), HOBt (35,52 мг, 262,85 мкмоль) и DIEA (84,93 мг, 657,13 мкмоль, 114,46 мкл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25-30°C в течение 16 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (0,1% NH_3•H_2O) и лиофилизировали с получением Соединения 47 (35,60 мг, 67,54 мкмоль, выход 51,39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =515,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,63 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,48-8,47 (m, 2H), 8,28-8,27 (m, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 5H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 4,34 (br s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 6H) ppm.

Пример 53. Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение D) и 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение E)



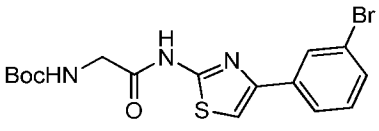
Стадия 1: Получение 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (Промежуточное соединение B)



B

К смеси 1-(3-бромфенил)этанона (473 г, 2,38 моль, 313,25 мл) и тиомочевины (361,78 г, 4,75 моль) добавляли I_2 (603,14 г, 2,38 моль, 478,68 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь растирали с МТБЭ (5 л) и затем фильтровали для удаления всего непрореагировавшего йода и ацетофенона. Осадок на фильтре помещали в ледяную воду (4 л) и обрабатывали 25% $NH_3 \cdot H_2O$ до pH=9-10. Суспензию перемешивали при 25°C в течение 15 мин, затем фильтровали и промывали водой (1 л), получая влажное твердое вещество. Влажное твердое вещество растворяли в ЭА (4 л) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (1 л × 2) и солевым раствором (1 л). Слой ЭА сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с ПЭ/ЭА=100:1 (4 л) при 25°C в течение 3 ч, затем суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали ПЭ (1 л) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (450 г, 1,69 моль, выход 71,20%, чистота 95,93%) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [^{79}BrM+H$^+$] = 254,9. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,98-7,97 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 2H)

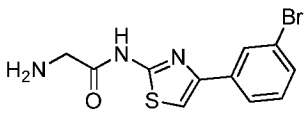
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (82,40 г, 470,34 ммоль), HATU (178,84 г, 470,34 ммоль) и DIEA (151,97 г, 1,18 моль, 204,81 мл) в ДХМ (1000,00 мл) добавляли Промежуточное соединение. B (100,00 г, 391,95 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали насыщ. лимонной кислотой (500 мл×4) и солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (200,0 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (100 г, 241,89 ммоль, выход 61,71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 413,8. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,29 (s, 1H), 8,09 - 8,09 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 1,39 (s, 9H) ppm.

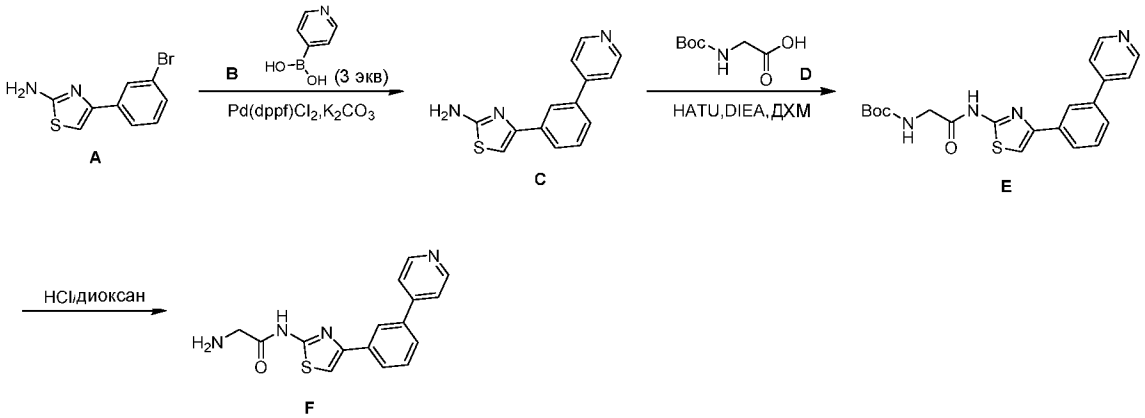
Стадия 3: Получение 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение E)



E

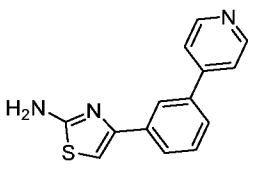
Смесь Промежуточного соединения D (10 г, 24,25 ммоль) в HCl/диоксане (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения E (8,4 г, неочищенный, HCl) в виде твердого белого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$=313,8

Пример 54. Получение 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)



A **C** **E** **F**

Стадия 1: Получение 4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-амина (Промежуточное соединение C).

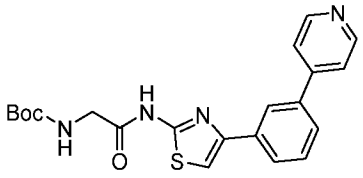


C

К раствору 4-(3-бромфенил)тиазол-2-амина (10 г, 39,20 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (14,45 г, 117,59 ммоль) и K_2CO_3 (16,25 г, 117,59 ммоль) в диоксане (120 мл) и воде (30 мл), добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1 г, 1,37 ммоль) в атмосфере N_2, смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), экстрагировали ЭА (500 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали кристаллизацией из смеси ДХМ/МТБЭ=1:20 (200 мл) и фильтровали с получением Промежуточного соединения C (9,5 г, 36,33 ммоль, выход 92,69%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 8,66 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (d,J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 2H) ppm. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 254,2

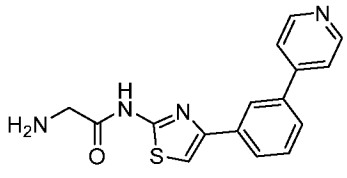
Стадия 2: Получение трет-бутил-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (9,85 г, 56,25 ммоль), HATU (21,39 г, 56,25 ммоль) и DIPEA (14,54 г, 112,51 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли Промежуточное соединение C (9,5 г, 37,50 ммоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Образовывался осадок. Реакционную смесь фильтровали, получая твердое вещество желтого цвета. Неочищенный продукт растирали с ЭА (300,0 мл) и MeOH (50,0 мл) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения E (11 г, 25,89 ммоль, выход 69,03%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 411,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d6) δ 12,32 (br s, 1H), 8,69 - 8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 3H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 3,88 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Стадия 3: Получение 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение F)

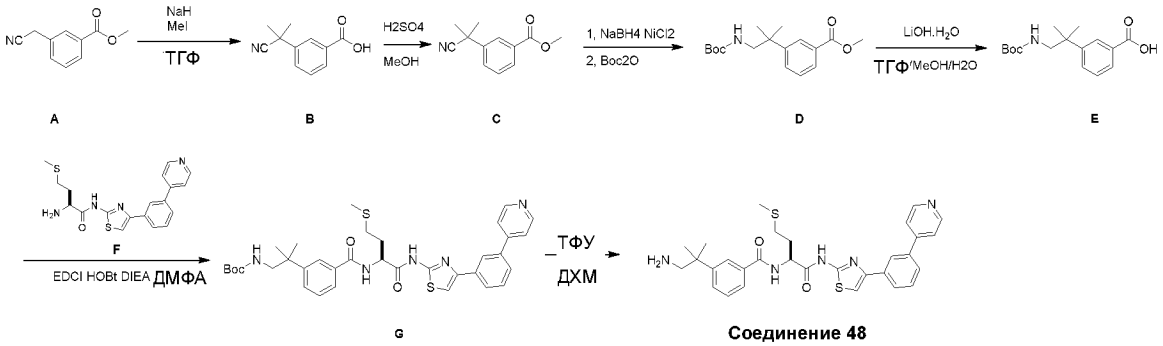


F

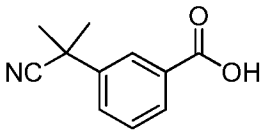
К раствору Промежуточного соединения E (11 г, 26,80 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 4M HCl/EtOAc (20 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали путем растирания с ЭА (200 мл) и МТБЭ (50 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения F (12 г, соль HCl) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z

$[M+H]^+$ = 311,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, метанол-d4) δ8,92 (d, J=6,8 Гц, 2H), 8,52 - 8,47 (m, 3H), 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (m, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 4,04 (s, 2H) ppm.

Пример 55. Получение (S)-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(4-(метилтио)-1-оксо-1-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (Соединение 48)



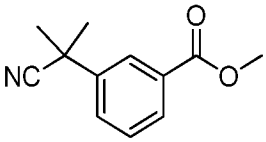
Стадия 1: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-3-(цианометил)бензоата (5 г, 28,54 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (3,42 г, 85,62 ммоль, чистота 60%) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли MeI (12,15 г, 85,62 ммоль, 5,33 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) при 0°C и экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Органический слой отбрасывали, а к водной фазе добавляли 1 н. HCl для доведения pH до 5 и экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (5 г, 26,43 ммоль, выход 92,59%) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =190,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 8,20-8,10(m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 6H) ppm.

Стадия 2: Получение метил-3-(2-цианопропан-2-ил)бензоата (Промежуточное соединение C)

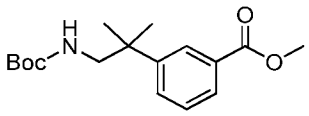


C

К раствору Промежуточного соединения B (5 г, 26,43 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли H_2SO_4 (920,00 мг, 9,38 ммоль, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH и разбавляли водн. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 80 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент: 0~50% этилацетат/петролейный эфир, градиент 60 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (5 г, 24,60 ммоль, выход 93,10%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =204,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 8,12-8,01 (m, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,76 (s, 6H) ppm.

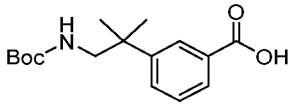
Стадия 3: Получение метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)бензоата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (3 г, 14,76 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (8,77 г, 36,90 ммоль) и $NaBH_4$ (5,58 г, 147,61 ммоль) при 0°C и перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (9,66 г, 44,28 ммоль, 10,17 мл) и перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь разбавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали ЭА (40 мл x2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (7 г, неочищенное) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H\text{-}Boc]^+$ =208,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 8,03-7,91 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 3H), 3,36-3,35 (m, 2H), 1,41-1,39 (m, 9H), 1,37-1,35 (m, 6H) ppm.

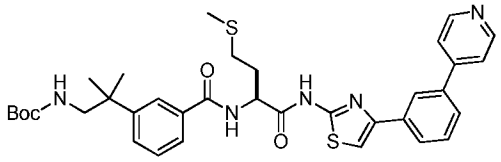
Стадия 4: Получение 3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения D (7 г, 22,77 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (50 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (1,91 г, 45,55 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл x 2). Органический слой отбрасывали, а pH водного раствора доводили до 5 с помощью 1 н. HCl, затем экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (2,5 г, 8,52 ммоль, выход 37,42%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H\text{-}55]^+$ =238,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 8,06-8,06 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 6H) ppm.

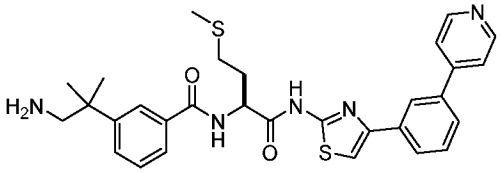
Стадия 5: Получение (S)-трет-бутил(2-метил-2-(3-((4-(метилтио)-1-оксо-1-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение G)



G

К раствору (2S)-2-амино-4-метилсульфанил-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]бутанамида (100 мг, 237,54 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли Промежуточное соединение E (69,68 мг, 237,54 мкмоль) и DIEA (153,50 мг, 1,19 ммоль, 206,87 мкл), затем к смеси добавляли EDCI (68,31 мг, 356,31 мкмоль) и HOBt (38,52 мг, 285,05 мкмоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали ЭА (2 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Реакционную смесь очищали обращенной фазой (условие 0,1% FA) и концентрировали для удаления ACN и экстрагировали ЭА (10 мл x 2), органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением Промежуточного соединения G (90 мг, 136,39 мкмоль, выход 57,42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =660,1. Хиральная СЖХ: Rt=2,386 мин, значение э.и. =100%, OJ-3_5CM_MEOH (DEA)_5_40_3ML_AT35.M

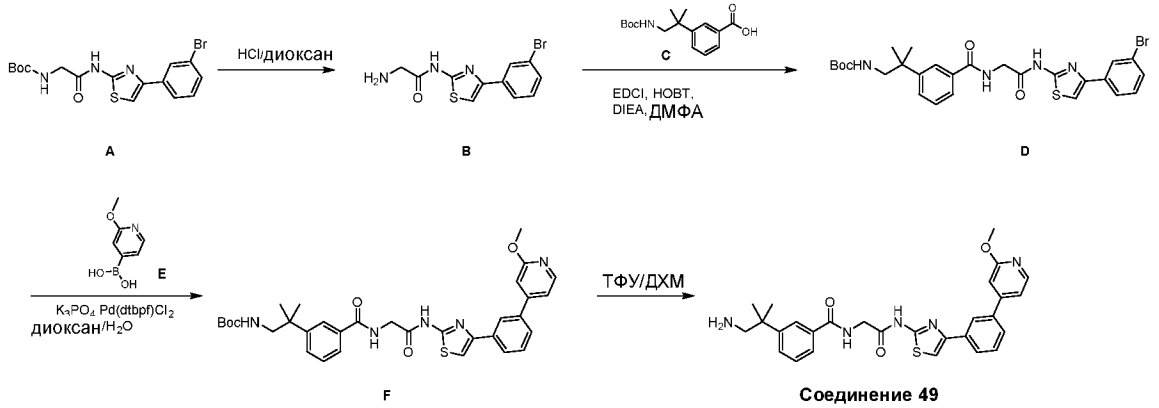
Стадия 6: Получение (S)-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(4-(метилтио)-1-оксо-1-((4-(3-(пиридин- 4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)бензамида (Соединение 48)



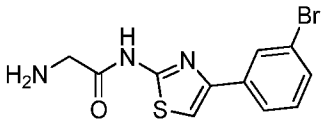
Соединение 48

Промежуточное соединение G (90 мг, 136,39 мкмоль) добавляли к раствору ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) в ДХМ (4 мл), затем смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и растворяли в ДМСО (2 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150×25 5 ед.; подвижная фаза: [вода (0,075% ТФУ)-ACN]; B%: 12%-42%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 48 (21,86 мг, 38,98 мкмоль, выход 28,58%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =560,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО+D_2O) δ = 8,85-8,83 (m, 2H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,67-7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 3,07-2,66 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,49-2,14 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 3H), 1,35-1,32(m, 6H) ppm. Хиральная СЖХ: Rt=2,360 мин, значение э.и. =100%, OJ-3-MeOH (DEA)-5-40-3ML-35T.lcm

Пример 56. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 49)



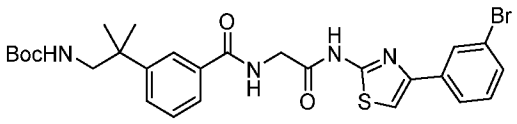
Стадия 1: Получение 2-амино-N-(4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение B)



B

Смесь трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 2) (5 г, 12,13 ммоль), HCl/диоксана (4M, 15,16 мл) в диоксане (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Твердое вещество отфильтровывали и промывали МТБЭ (10 мл×3). Затем сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (4 г, 11,47 ммоль, выход 94,61%, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 13,10-12,62 (m, 1H), 8,58 (br s, 3H), 8,10-8,09 (m, 1H), 7,99-7,77 (m, 2H), 7,56-7,32 (m, 2H), 3,93-3,92 (m, 2H) ppm.

Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение D)

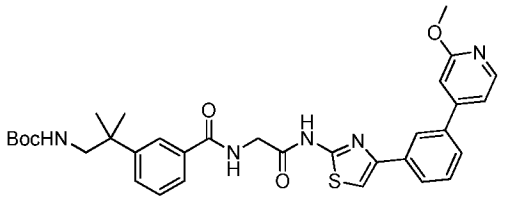


D

Смесь Промежуточного соединения B (4 г, 11,47 ммоль, соль HCl), 3-[2-(третбутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 55) (3,37 г, 11,47 ммоль), EDCI (3,30 г, 17,21 ммоль), HOBt (2,33 г, 17,21 ммоль) и DIEA (7,41 г, 57,36 ммоль, 9,99 мл) в ДМФА (40 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 2), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент 0–50% этилацетат/петролейный эфир, градиент 80 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения D (5 г, 8,51 ммоль, выход 74,18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =589,3.

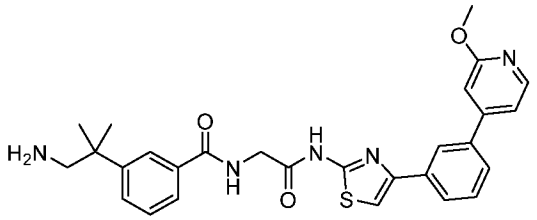
Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение F)



F

Смесь Промежуточного соединения D (100 мг, 170,20 мкмоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (11,09 мг, 17,02 мкмоль), K_3PO_4 (108,39 мг, 510,60 мкмоль) и (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (39,05 мг, 255,30 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 1,5 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь распределяли между ЭА (50 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; колонка 20 SepaFlash Silica Flash, элюент: 0~60% этилацетат/петролейный эфир, градиент 35 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения F (100 мг, 160,78 мкмоль, выход 94,47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =616,3.

Стадия 4: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 49)

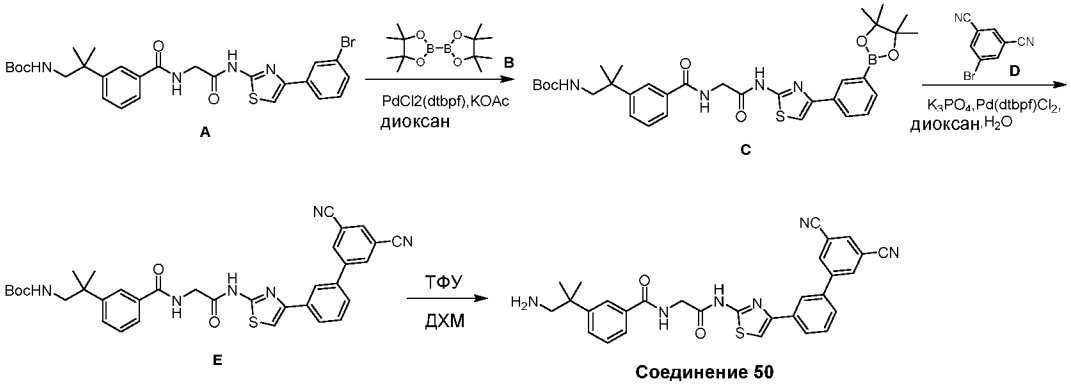


Соединение 49

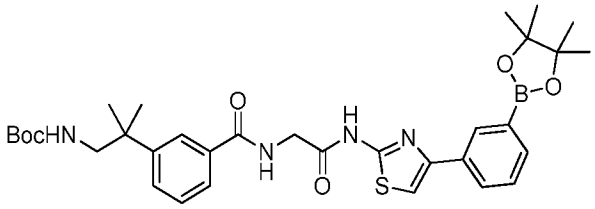
К раствору Промежуточного соединения F (100 мг, 160,78 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (952,87 мг, 8,36 ммоль, 618,75 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением остатка. Остаток разбавляли H_2O (10 мл) и затем лиофилизировали с получением Соединения 49 (99,07 мг, 156,36 мкмоль, выход 97,25%, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =516,4. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО+D_2O) δ = 8,31-8,25 (m, 2H), 8,01 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,74 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (br d, J =

8,0 Гц, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 1,6, 5,6 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 1,39 (s, 6H) ppm.

Пример 57. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3',5'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 50)



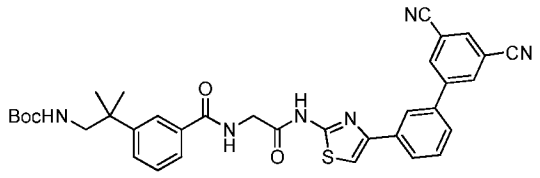
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-метил-2-[3-[[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамоил]фенил]пропил]карбамата (Промежуточное соединение C)



C

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-[[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 56) (2 г, 3,40 ммоль), KOAc (1,00 г, 10,21 ммоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (443,72 мг, 680,82 мкмоль) и 4,4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,30 г, 5,11 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали и продували N2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N2. Реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (150 мл) и ЭА (150 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~60% этилацетат/петролейный эфир при 60 мл/мин) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (2 г, 2,68 ммоль, выход 78,70%) в виде твердого вещества красного цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =635,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,68 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 4,21 - 5,6 (m, 2H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 12H).

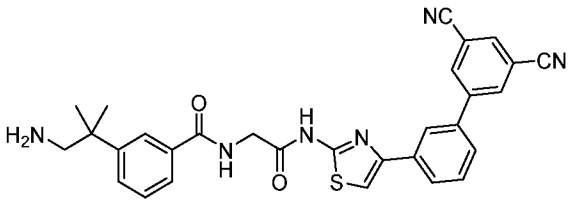
Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3',5'-дициано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил) амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения C (480 мг, 756,39 мкмоль) и 5-бромбензол-1,3-дикарбонитрила (156,59 мг, 756,39 мкмоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (481,67 мг, 2,27 ммоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (49,30 мг, 75,64 мкмоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и этилацетатом (15 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~60% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения E (270 мг, 425,37 мкмоль, выход 56,24%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z= $[M+H]^+$ = 635,2

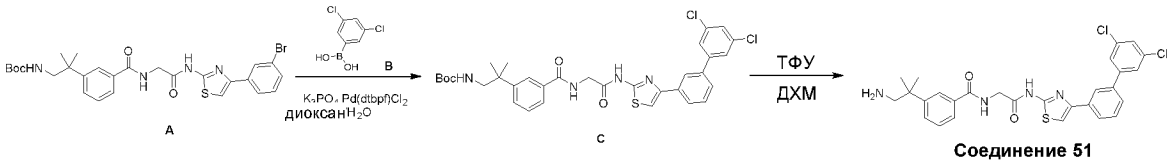
Стадия 3: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3',5'-дициано-[1,1“-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 50)



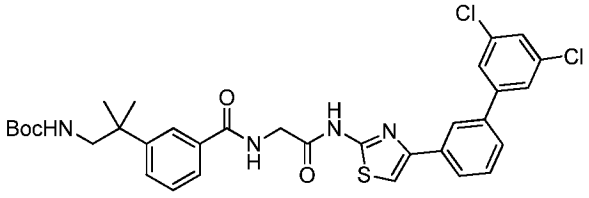
Соединение 50

К раствору Промежуточного соединения E (270 мг, 425,37 мкмоль) в ДХМ (6,75 мл) добавляли ТФУ (1,35 мл). Смесь перемешивали при 16°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 50 (138,24 мг, 212,54 мкмоль, выход 49,97%, чистота 99,73%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =535,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,49 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 4,24 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm. ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d_6) δ= -73,64 - -73,79 (m, 1F)

Пример 58. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3',5'-дихлор-[1,1“-бифенил]-3-ил)тиазол)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 51)



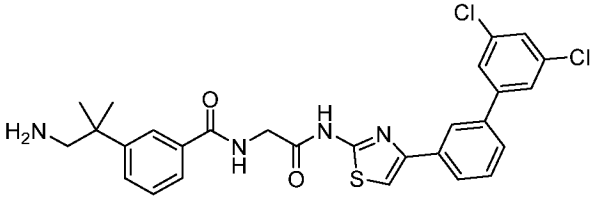
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил) амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-[[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (100 мг, 170,20 мкмоль) (полученного согласно способу из Примера 56), (3,5-дихлорфенил)бороновой кислоты (48,72 мг, 255,31 мкмоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (11,09 мг, 17,02 мкмоль) и K_3PO_4 (108,39 мг, 510,61 мкмоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и ЭА (5 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (5 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент: 0~60% этилацетат/петролейный эфир, градиент 35 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (80 мг, 99,14 мкмоль, выход 58,25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =653,2/655,1

Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3',5'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 51)

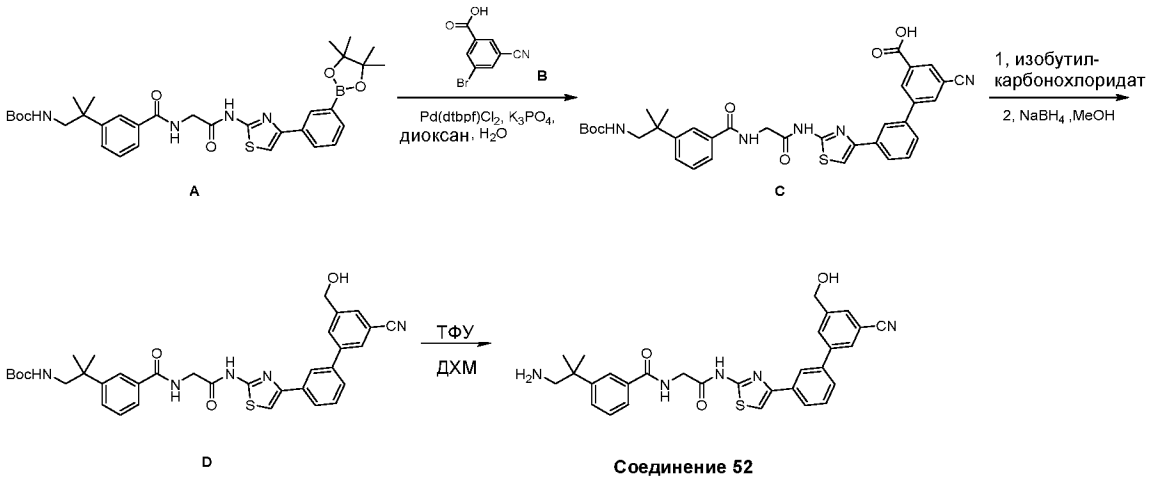


Соединение 51

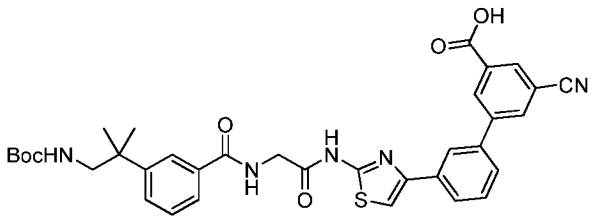
К раствору Промежуточного соединения C (65,19 мг, 80,78 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (616,00 мг, 5,40 ммоль, 0,4 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие FA: колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 26%-56%, 10 мин) и

лиофилизировали с получением Соединения 51 (30,5 мг, 50,87 мкмоль, выход 62,98%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=[M+H]$^+$ =553,4. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ = 9,06-9,04 (m, 1H), 8,26 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 7,99 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 7,78 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (br d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 1H), 4,22 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Пример 59. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-циано-5'-(гидроксиметил)-[1,1“-бифенил]-3)-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 52)



Стадия 1: Получение 3'-(2-(2-(3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)бензамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)-5- циано-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение C)

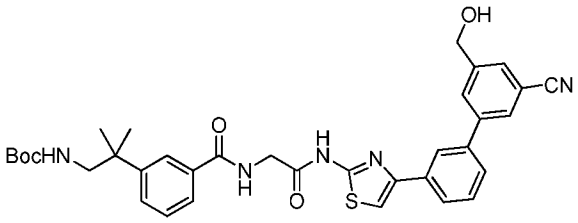


C

К раствору трет-бутила N-[2-метил-2-[3-[[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2 -диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамоил]фенил]пропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 57) (100 мг, 157,58 мкмоль), 3-бром-5-цианобензойной кислоты (35,62 мг, 157,58 мкмоль) и K_3PO_4 (100,35 мг, 472,74 мкмоль) в диоксане (0,8 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли дитретбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (10,27 мг, 15,76 мкмоль) при 25°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Органические слои отбрасывали, pH водных слоев доводили до 4 с помощью HCl (1 M), а затем экстрагировали ЭА (10 мл x 2), объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (100 мг, 114,72 мкмоль, выход 72,80%, чистота 75%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+H]$^+$ =654,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,75 - 13,57 (m, 1H), 12,51 - 12,43 (m, 1H), 8,93 - 8,91 (m, 1H), 8,44 - 8,44 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 3H), 7,60 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J =

9,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (s, 6H) ppm.

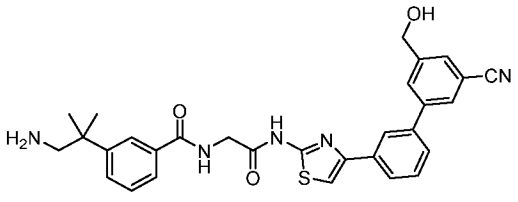
Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3'-циано-5'-(гидроксиметил))-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (100 мг, 114,72 мкмоль) и Et_3N (17,41 мг, 172,09 мкмоль, 23,95 ед.) в ТГФ (1 мл) добавляли по каплям изобутилкарбонохлоридат (18,80 мг, 137,67 мкмоль, 18,08 мкл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Затем по очереди добавляли MeOH (0,2 мл) и $NaBH_4$ (39,06 мг, 1,03 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 25 °C и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл×2), объединенные органические слои концентрировали с получением остатка желтого цвета. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0–100% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин), концентрировали с получением Промежуточного соединения D (30 мг, 44,59 мкмоль, выход 38,86%, чистота 95,08%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+H]+=640,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,47 (br s, 1H), 8,93 - 8,92 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 5,55 - 5,46 (m, 1H), 4,65 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,20 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,16 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,25 (s, 6H) ppm.

Стадия 3: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-циано-5'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил)]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 52)

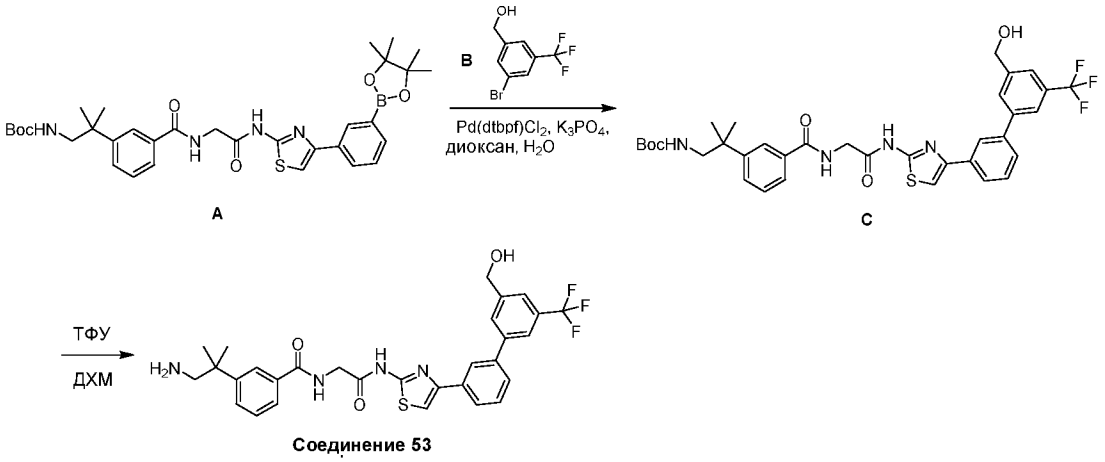


Соединение 52

Раствор Промежуточного соединения D (30 мг, 46,89 мкмоль) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли MeOH и H_2O, затем лиофилизировали с получением Соединения 52 (22,47 мг, 31,30 мкмоль, выход 66,75%, чистота 91,05%, ТФУ) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z [M+H]+=540,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,49 (s, 1H), 8,99 - 8,98 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц,

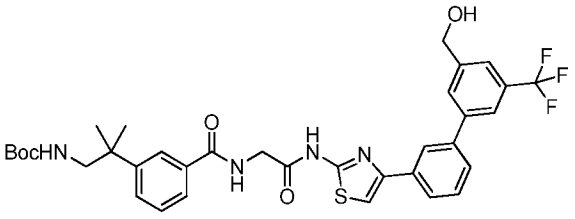
1H), 7,69 - 7,61 (m, 4H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,12 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,39 (s, 6H) ppm.

Пример 60. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-(гидроксиметил)-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил)-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 53)



Соединение 53

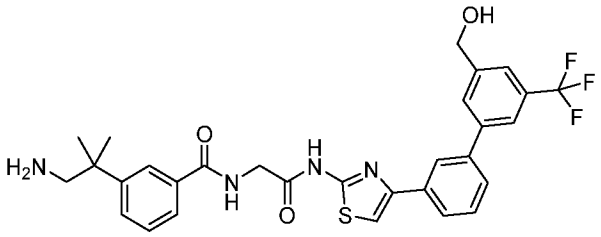
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3'-(гидроксиметил)-5'-(трифторметил)-[1,1"-бифенил]-3-ил))тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору [3-бром-5-(трифторметил)фенил]метанола (100 мг, 392,11 мкмоль), трет-бутил-N-[2-метил-2-[3-[[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамоил]фенил]пропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 57) (248,83 мг, 392,11 мкмоль) и K_3PO4 (249,69 мг, 1,18 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (25,56 мг, 39,21 мкмоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл x3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (70 мг, 102,53 мкмоль, выход 26,15%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =683,5.

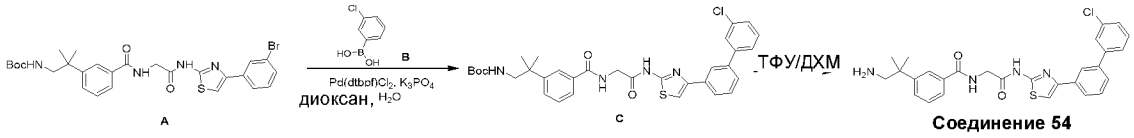
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-(гидроксиметил)-5'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 53)



Соединение 53

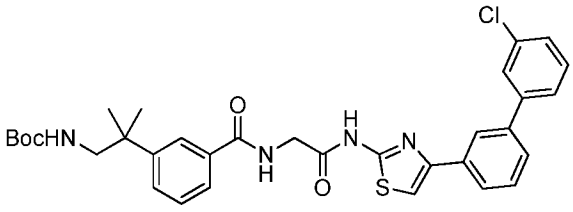
К раствору Промежуточного соединения C (90 мг, 131,82 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условие FA) и лиофилизировали с получением Соединения 53 (32,99 мг, 46,84 мкмоль, выход 35,53%, чистота 98,91%, ТФУ) в виде твердого розового вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =583,4. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,96 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,87 - 2,87 (m, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Пример 61. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 54)



Соединение 54

Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3'-хлор-[1,1“-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)

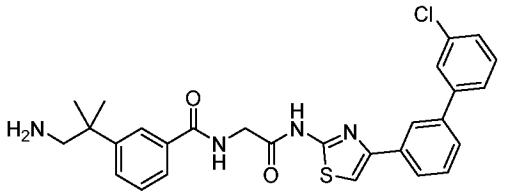


C

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 56) (100 мг, 170,20 мкмоль) и (3-хлорфенил)бороновой кислоты (53,23 мг, 340,40 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли K_3PO_4 (108,39 мг, 510,60 мкмоль) и ди-третбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (11,09 мг, 17,02 мкмоль) в атмосфере N_2. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл×1) и экстрагировали EtOAc (3 мл×3), объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на

силикагеле (ISCO; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент 0~94% этилацетат/петролейный эфир, градиент 40 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (40 мг, 63,12 мкмоль, выход 37,08%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =619,4.

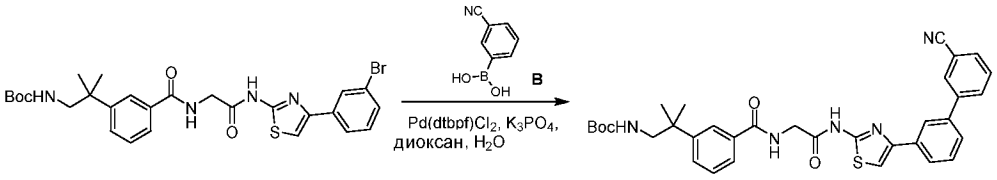
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 54)



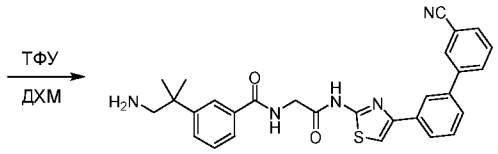
Соединение 54

К раствору Промежуточного соединения C (40 мг, 64,60 мкмоль) в ДХМ (3,5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДХМ и ТФУ. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условие FA) и лиофилизировали с получением Соединения 54 (23,39 мг, 38,78 мкмоль, выход 60,04%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =519,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ = 9,00-8,96 (m, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,48 -7,44 (m, 2H), 4,22-4,21 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,89-2,85 (m, 2H), 1,32 (s, 6H) ppm.

Пример 62. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 55)

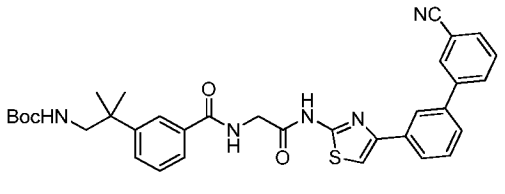


A C



Соединение 55

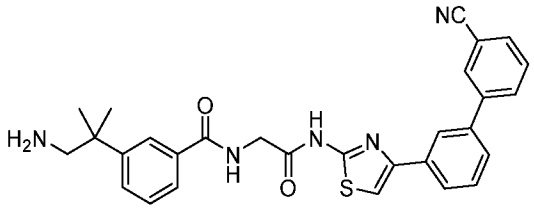
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3'-циано-[1,1“-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 56) (100 мг, 170,20 мкмоль) и (3-изоцианофенил)бороновой кислоты (37,51 мг, 255,30 мкмоль) в диоксане (1,5 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли K_3PO_4 (108,39 мг, 510,60 мкмоль) и ди-третбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (11,09 мг, 17,02 мкмоль). Перемешивали смесь при 75 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 1:1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (90 мг, 147,60 мкмоль, выход 86,72%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =610,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (s, 1H), 8,94 - 8,92 (m, 1H), 8,25 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 3H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 4,21 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 18H) ppm

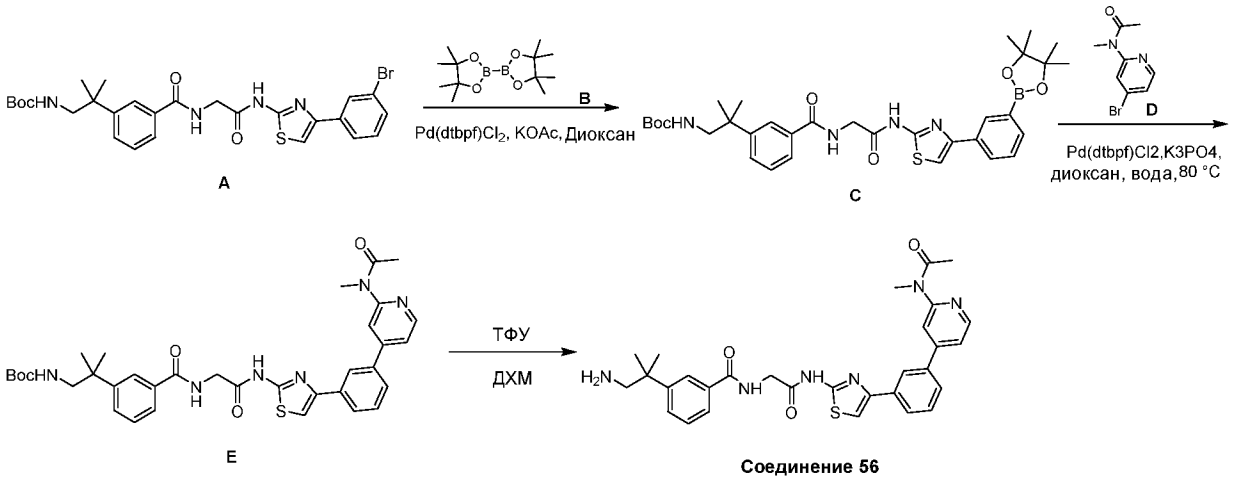
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазола)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 55)



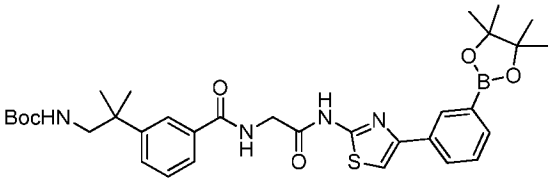
Соединение 55

К раствору Промежуточного соединения C (90,00 мг, 147,60 мкмоль) в ДХМ (2,25 мл) добавляли ТФУ (0,45 мл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка и лиофилизировали с получением Соединения 55 (94,85 мг, 145,98 мкмоль, выход 98,90%, чистота 95,98%, ТФУ) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =510,4. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,54 (s, 1H), 9,06 - 9,01 (m, 1H), 8,31 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 8,15 (bd, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,96 - 7,88 (m, 3H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,57 (m, 5H), 4,29 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 1,46 (s, 6H) ppm.

Пример 63. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-(N-метилацетамидо)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2- ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 56)



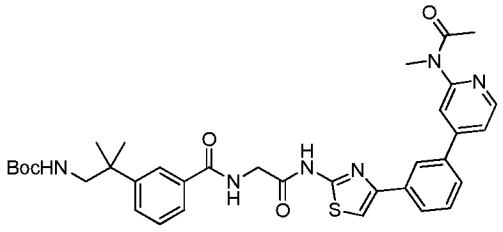
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-((2-оксо-2-((4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

Смесь трет-бутил-N-[2-[3-[[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (2 г, 3,40 ммоль) (полученного согласно способу из Примера 56), KOAc (1,00 г, 10,21 ммоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (443,72 мг, 680,82 мкмоль) и 4,4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,30 г, 5,11 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили добавлением водн. NH_4Cl (150 мл), затем разбавляли ЭА (150 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 80 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент: 0~60% этилацетат/петролейный эфир, градиент 60 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (2 г, 2,68 ммоль, выход 78,70%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =635,5.

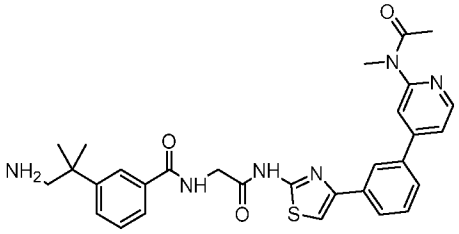
Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-((2-((4-(3-(2-(N-метилацетамидо)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил))амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору N-(4-бром-2-пиридил)-N-метилацетамида (50 мг, 218,27 мкмоль) (полученного согласно способу в FG-A1639), Промежуточного соединения C (138,51 мг, 218,27 мкмоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (14,23 мг, 21,83 мкмоль) в диоксане (1,2 мл) и воде (0,3 мл) добавляли K_3PO_4 (138,99 мг, 654,81 мкмоль) в атмосфере N_2 , смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенной фазы (FA) и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (80 мг, 105,84 мкмоль, выход 48,49%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =657,6.

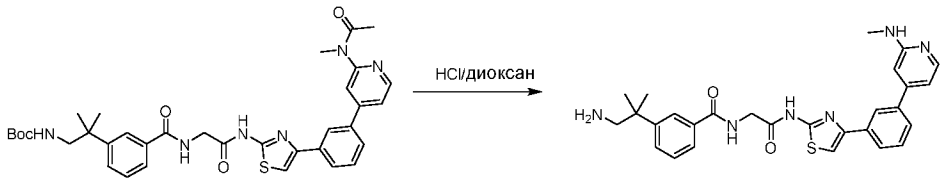
Стадия 3: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-(N-метилацетамидо)пиридин-4-ил)фенил)тиазола)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 56)



Соединение 56

К раствору Промежуточного соединения E (60 мг, 79,38 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (90,51 мг, 793,77 мкмоль, 58,77 мкл) и перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 56 (15,47 мг, 24,98 мкмоль, выход 31,47%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =557,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,56-8,54 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,46 (s, 6H) ppm.

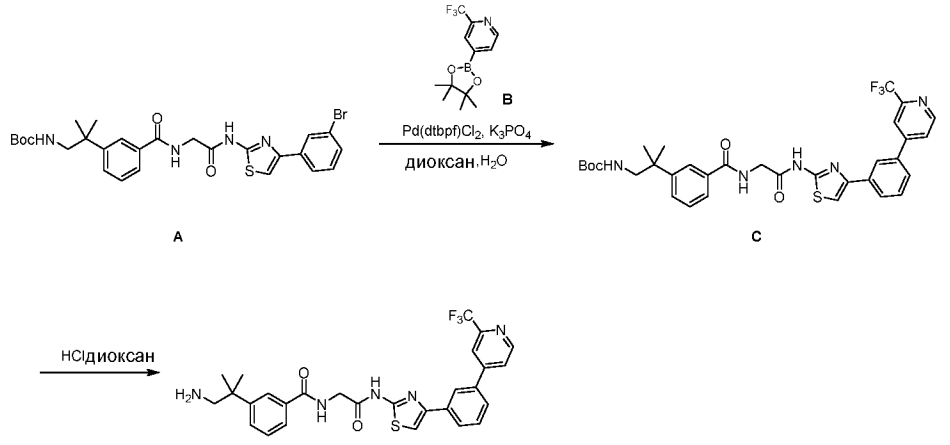
Пример 64. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-(метиламино)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 57)



A Соединение 57

Раствор трет-бутил-N-[2-[3-[[2-[[4-[3-[2-[ацетил(метил)амино]-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (60 мг, 91,35 мкмоль) в 4М растворе HCl/диоксан (2 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (FA) и лиофилизировали с получением Соединения 57 (13,66 мг, 24,12 мкмоль, выход 26,40%, чистота 99%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 515,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,61 - 7,45 (m, 4H), 6,82 - 6,80 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,56 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,82 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 1,33 (s, 6H) ppm.

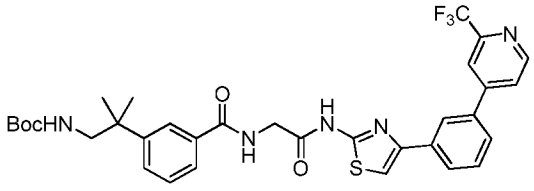
Пример 65. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 58)



A C

Соединение 58

Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-((2-оксо-2-((4-(3-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение C)

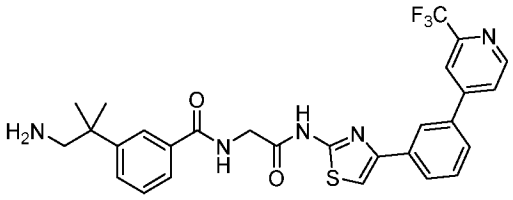


C

К смеси 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (60,00 мг, 219,73 мкмоль), трет-бутил N-[2-[3-[[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-

оксоэтил]карбамоил]фенил]-2-метилпропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 56) (107,58 мг, 183,11 мкмоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,3 мл), добавляли K_3PO_4 (155,47 мг, 732,44 мкмоль) и ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (11,93 мг, 18,31 мкмоль), смесь дегазировали N_2 3 раза, затем перемешивали при 85°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ЭА (35 мл x 3), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA), фракцию лиофилизировали с получением Промежуточного соединения C (75 мг, 105,04 мкмоль, выход 57,36%, чистота 98%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 654,6.

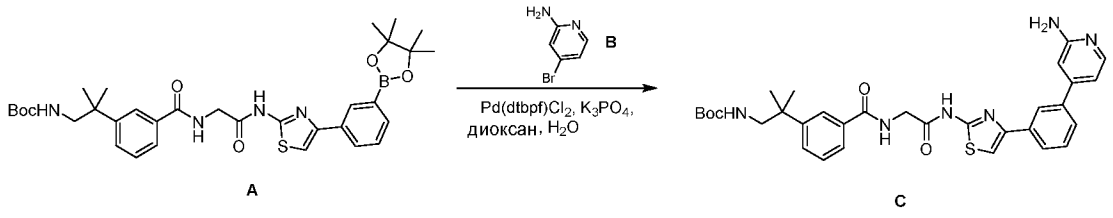
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(2-(трифторметил))пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 58)



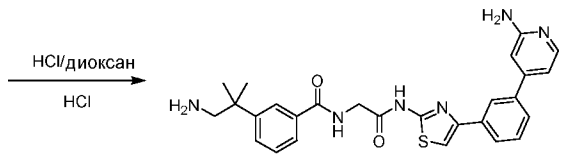
Соединение 58

Смесь Промежуточного соединения C (70 мг, 100,04 мкмоль, FA) в HCl/диоксане (4 M, 2,80 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ (20 мл) при 25 °C в течение 15 минут, фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме, получая Соединение 58 (56,10 мг, 95,08 мкмоль, выход 95,04%, чистота 100%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 554,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,78(d, J= 5,2 Гц, 1H), 8,37-8,37(m, 1H), 8,13(s, 1H), 8,08-8,05(m, 1H), 8,01-8,00(m, 2H), 7,86-7,84(m, 1H), 7,78-7,76(m, 1H), 7,71-7,68(m, 1H), 7,62-7,54(m, 3H), 4,34(s, 2H), 3,25(s, 2H), 1,50(s, 6H) ppm.

Пример 66. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 59)

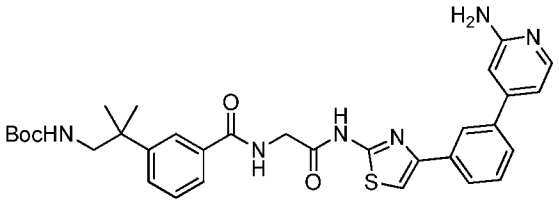


A C



Соединение 59

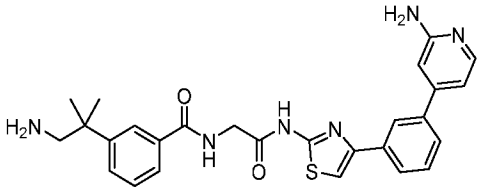
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К смеси 4-бромпиридин-2-амина (35,99 мг, 208,01 мкмоль) трет-бутил-N-[2-метил-2-[3-[[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамоил]фенил]пропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 57) (110 мг, 173,34 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (0,4 мл), добавляли K_3PO_4 (147,18 мг, 693,36 мкмоль) и ди-третбутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (11,30 мг, 17,33 мкмоль), смесь дегазировали N_2 3 раза и затем перемешивали при 85°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ЭА (35 мл x 3), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения C (80 мг, 122,46 мкмоль, выход 70,65%, чистота 99%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 601,6.

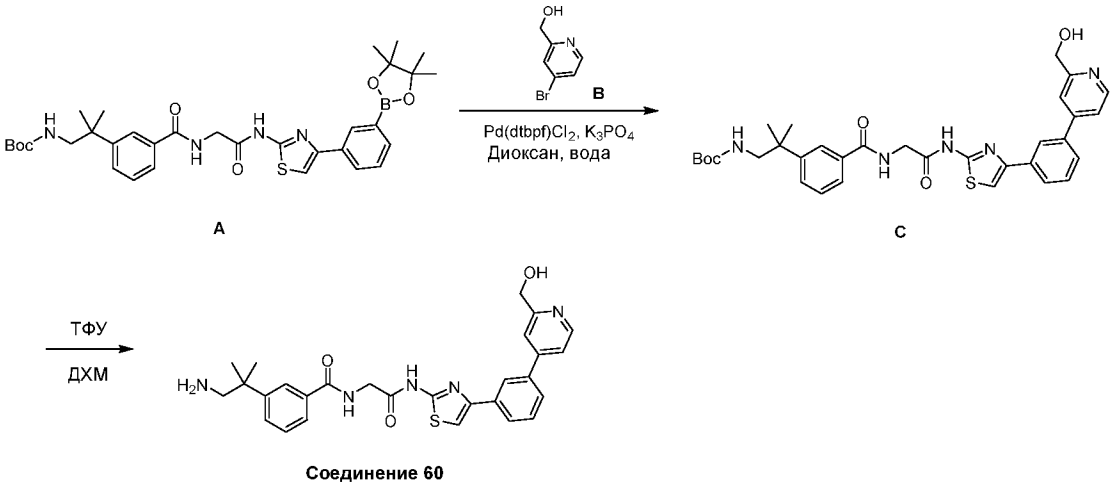
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 59)



Соединение 59

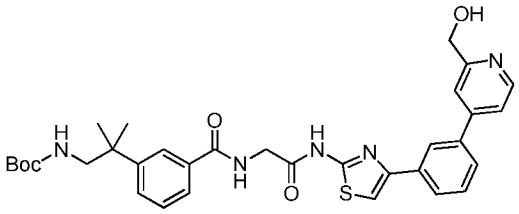
Смесь Промежуточного соединения C (80 мг, 123,69 мкмоль, FA) в HCl/диоксане (4 M, 3 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ (15 мл) при 25 °C в течение 15 минут, фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме, получая соединение 59 (63,25 мг, 115,41 мкмоль, выход 93,30%, чистота 98%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 501,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ = 8,30-8,29(m, 1H), 8,12(d, J=7,6, 1H), 8,01-8,00(m, 1H), 7,94-7,92(m, 1H), 7,86-7,84(m, 1H), 7,72-7,68(m, 2H), 7,63-7,54(m, 3H), 7,29-7,28(m, 2H), 4,35(s, 2H), 3,26(s, 2H), 1,50(s, 6H) ppm.

Пример 67. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 60)



Соединение 60

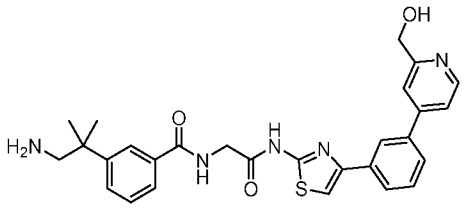
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К смеси (4-бром-2-пиридил)метанола (44,44 мг, 236,37 мкмоль), трет-бутил-N-[2-метил-2-[3-[[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамоил]фенил]пропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 57) (100 мг, 157,58 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли воду (0,5 мл), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железо (20,54 мг, 31,52 мкмоль) и K_3PO_4 (100,35 мг, 472,74 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали ЭА (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл×3) и солевым раствором (10 мл×2), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (95 мг, 154,29 мкмоль, выход 97,91%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z= $[M+H]^+$ = 616,4. ^{1}H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ = 8,72 - 8,60 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,76 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 6H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,62 - 4,36 (m, 3H), 3,55 - 3,11 (m, 2H), 1,35 (s, 13H) ppm.

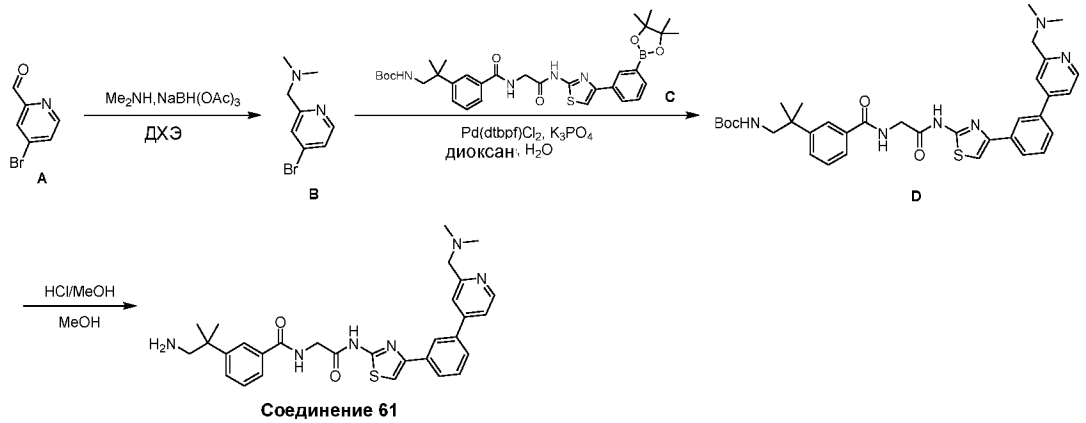
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2)-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 60)



Соединение 60

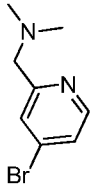
Смесь Промежуточного соединения C (90 мг, 146,17 мкмоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150x25, 5 ед.; подвижная фаза: [вода (0,075%ТФУ)-ACN];B%: 5%-35%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 60 (32,60 мг, 51,03 мкмоль, выход 34,91%, чистота 98,56%, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=[M+H]$^+$ =516,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,54 (s, 1H), 9,01-8,98 (m, 1H), 8,74 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,90 - 7,81 (m, 3H), 7,75 - 7,62 (m, 5H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,13 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm.

Пример 68. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-((диметиламино)метил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2 -ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 61)



Соединение 61

Стадия 1: Получение 1-(4-бромпиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение B)

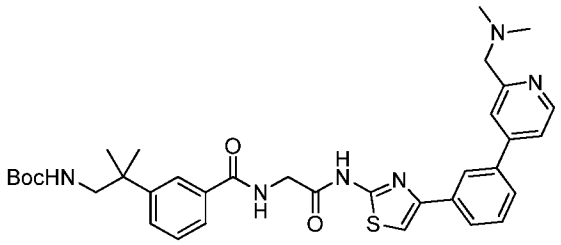


B

К раствору 4-бромпиридин-2-карбальдегида (500 мг, 2,69 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли Me_2NH (2 М, 1,61 мл) при 0 °C, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,71 г, 8,06 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали

ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (400 мг, 1,62 ммоль, выход 60,19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 215,0.

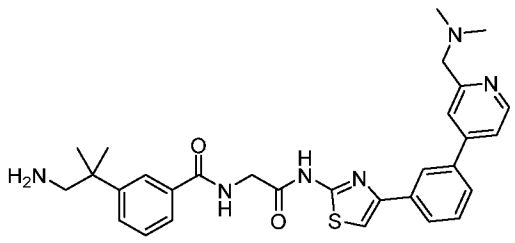
Стадия 2: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-(2-((диметиламино)метил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение D)



D

Смесь трет-бутил-N-[2-метил-2-[3-[[2-оксо-2-[[4-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]карбамоил]фенил]пропил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 57) (100 мг, 157,58 мкмоль), Промежуточного соединения B (40,67 мг, 189,10 мкмоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладий;железа (10,27 мг, 15,76 мкмоль) и K_3PO_4 (100,35 мг, 472,74 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения D (30 мг, 41,54 мкмоль, выход 26,36%, чистота 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 643,6.

Стадия 3: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-((диметиламино)метил)пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 61)

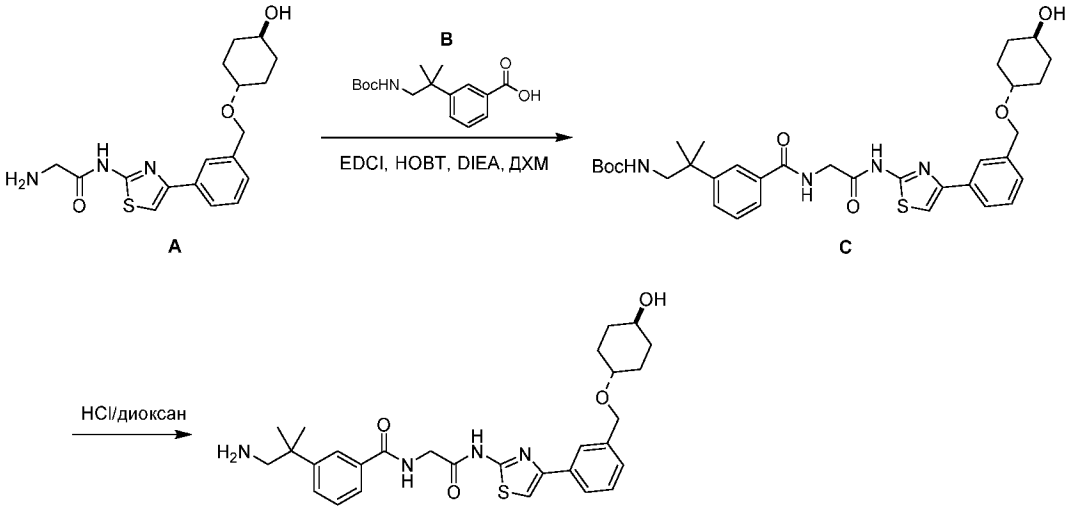


Соединение 61

К раствору Промежуточного соединения D (30 мг, 46,67 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ (20 мл) при 25 °C в течение 10 минут, фильтровали и сушили в вакууме с

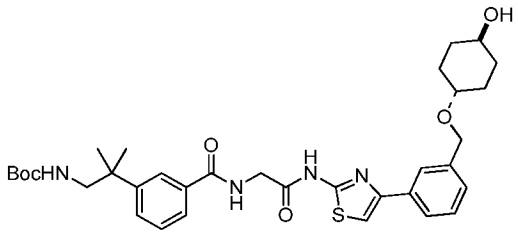
получением Соединения 61 (25,57 мг, 43,27 мкмоль, выход 92,71%, чистота 98%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 543,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,50 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,76 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, J=3,2 Гц, 2H), 7,82 (d, J=6,4 Гц, 4H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,23 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,10 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,40 (s, 6H) ppm.

Пример 69. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-((((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазола-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 62)



Соединение 62

Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-((((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение C)

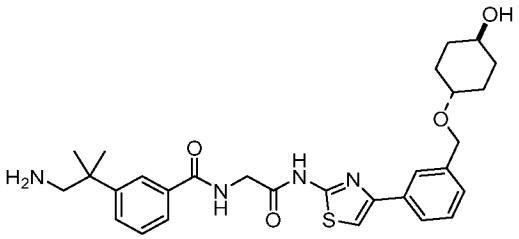


C

К раствору 2-амино-N-[4-[3-[(4-гидроксициклогексокси)метил]фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного согласно способу из Примера 22) (100,00 мг, 276,66 мкмоль) , 3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойной кислоты (97,39 мг, 331,99 мкмоль), DIEA (178,78 мг, 1,38 ммоль, 240,94 мкл) в ДХМ (1 мл) добавляли EDCI (63,64 мг, 331,99 мкмоль) и HOBt (44,86 мг, 331,99 мкмоль). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали ЭА (3 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 мл×2) и сушили над безводным Na_2SO_4. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA). Раствор экстрагировали ЭА (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл×3) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного

соединения C (20 мг, 27,21 мкмоль, выход 9,84%, чистота 86,65%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 637,3.

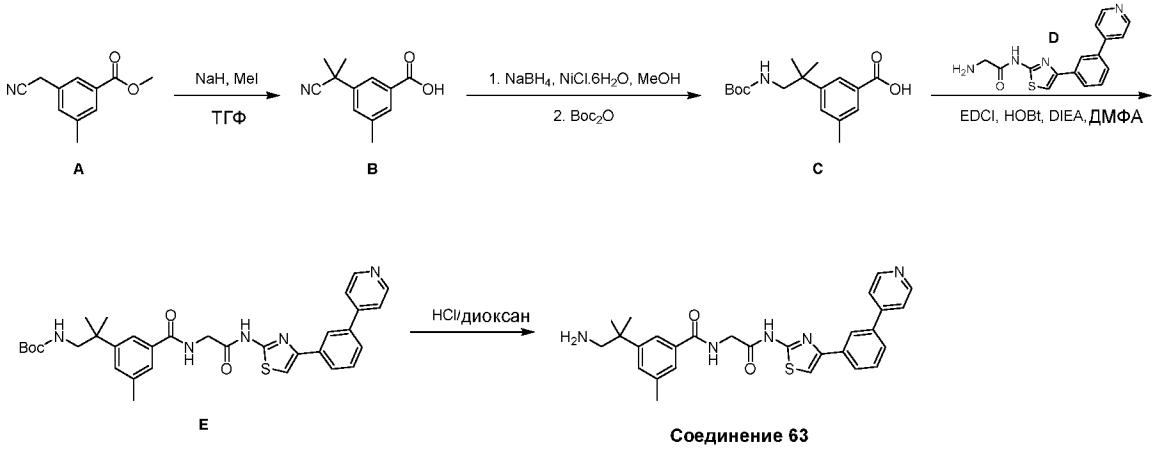
Стадия 2: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-((((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)окси)метил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 62)



Соединение 62

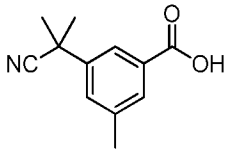
Раствор Промежуточного соединения C (20,00 мг, 31,41 мкмоль) в HCl/диоксане (0,2 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь растирали с МТБЭ (2 мл) при 20°C в течение 5 мин. Затем смесь фильтровали и промывали МТБЭ (3 мл×3), получая остаток. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Соединения 62 (15 мг, 25,19 мкмоль, выход 80,21%, чистота 97,865%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 537,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ = 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,69 (, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,10 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,44 - 1,30 (m, 4H) ppm.

Пример 70. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-5-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)фенил)тиазол-2 -ил)амино)этил)бензамида (Соединение 63)



Соединение 63

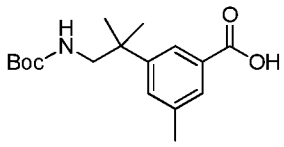
Стадия 1: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-5-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-3-(цианометил)-5-метилбензоата (3,45 г, 18,23 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (4,38 г, 109,40 ммоль, чистота 60%) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем к смеси добавляли MeI (12,94 г, 91,17 ммоль, 5,68 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором лимонной кислоты (50 мл) при 0°C и экстрагировали ЭА (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) и затем концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения B (1,5 г, 7,38 ммоль, выход 40,48%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 204,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,08 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,69(s, 6H) ppm.

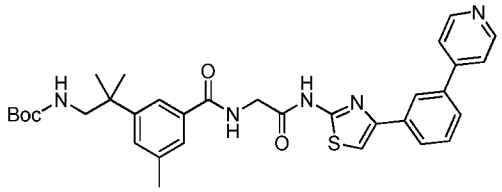
Стадия 2: Получение 3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)-5-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение C)



C

К раствору промежуточного соединения B (1,5 г, 7,38 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $NiCl_2$•$6H_2O$ (4,39 г, 18,45 ммоль) и $NaBH_4$ (2,79 г, 73,81 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли ди-третбутилдикарбонат (4,83 г, 22,14 ммоль, 5,09 мл) и перемешивали еще 16 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью MeOH/H_2O=1/1 (30 мл), фильтровали и концентрировали для удаления MeOH, а затем экстрагировали ЭА (40 мл x2). Органический слой отбрасывали, а водный слой доводили до pH=4 с помощью 1M HCl и затем экстрагировали ЭА (50 мл x2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенной фазы (условие 0,1% FA), затем элюат концентрировали для удаления ACN и экстрагировали ЭА (40 мл x 2), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения C (550 мг, 1,79 ммоль, выход 24,24%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+ Na]^+$ = 330,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,77 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 3,12 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,32-1,22 (m, 15H) ppm.

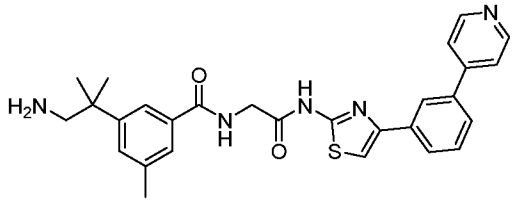
Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-метил-5-((2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил))фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения C (150 мг, 487,99 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного согласно способу из Примера 3) (169,25 мг, 487,99 мкмоль, HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (315,34 мг, 2,44 ммоль, 424,98 мкл), затем к смеси добавляли EDCI (140,32 мг, 731,98 мкмоль) и HOBt (79,12 мг, 585,59 мкмоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли H_2O (0,5 мл), и образовывался белый осадок. Осадок собирали фильтрованием, осадок на фильтре промывали CH_3CN (5 мл) и сушили в высоком вакууме с получением Промежуточного соединения E (210 мг, 350,15 мкмоль, выход 71,75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 600,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,44 (s, 1H), 8,88 - 8,86 (m, 1H), 8,68 - 8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,72-6,69(m, 1H), 4,20 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,34-1,24 (m, 15H) ppm.

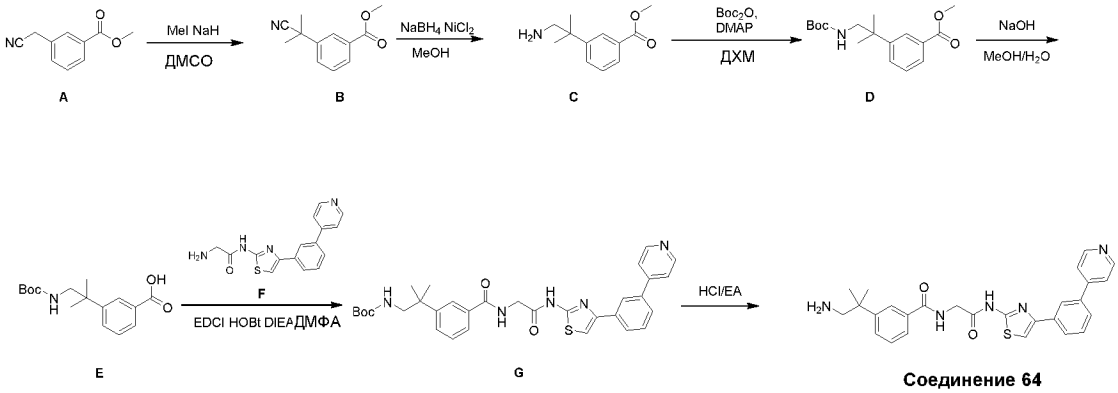
Стадия 4: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-5-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 63)



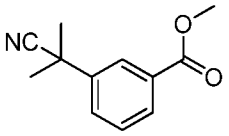
Соединение 63

Раствор Промежуточного соединения E (210 мг, 350,15 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Осадок собирали фильтрованием; осадок на фильтре промывали МТБЭ (5 мл) и затем лиофилизировали с получением Соединения 63 (169,39 мг, 310,95 мкмоль, выход 88,80%, чистота 98,41%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 500,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,92 - 8,90 (m, 2H), 8,52 - 8,47 (m, 3H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,94 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,69 - 7,67(m, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,46 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1,48 (s, 6H) ppm.

Пример 71. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 64)



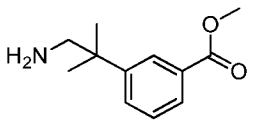
Стадия 1: Получение метил-3-(2-цианопропан-2-ил)бензоата (Промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-3-(цианометил)бензоата (5,00 г, 28,54 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли NaH (2,85 г, 71,35 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли MeI (10,13 г, 71,35 ммоль, 4,44 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), затем экстрагировали ЭА (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент: 0~30% этилацетат/петролейный эфир, градиент 40 мл/мин) с получением Промежуточного соединения B (2,5 г, 10,68 ммоль, выход 37,41%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 204,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 8,08-8,07 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,72 (s, 6H) ppm.

Стадия 2: Получение метил-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)бензоата (Промежуточное соединение C)

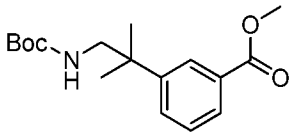


C

К раствору Промежуточного соединения B (1,00 г, 4,92 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (2,92 г, 12,30 ммоль) и $NaBH_4$ (3,72 г, 98,41 ммоль) на бане со льдом. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 17 часов, затем разбавляли ЭА (50 мл) и фильтровали для удаления твердого вещества. Органический слой выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), затем экстрагировали ЭА (50 мл x 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (800 мг, 3,38 ммоль, выход 68,65%)

в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 208,1.

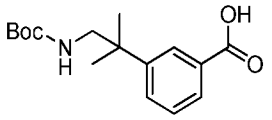
Стадия 3: Получение метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)бензоата (Промежуточное соединение D)



D

К раствору ромежуточного соединения C (300,00 мг, 1,45 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DMAP (35,37 мг, 289,48 мкмоль) и Boc_2O (631,78 мг, 2,89 ммоль, 665,03 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 17 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), затем экстрагировали ЭА (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного Промежуточного соединения D (300 мг, 370,87 мкмоль, выход 25,62%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H-56]^+$ = 252,1.

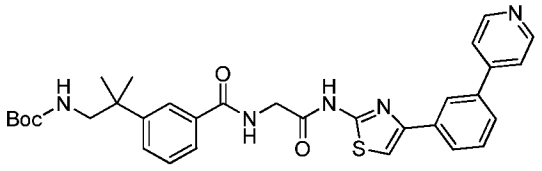
Стадия 4: Получение 3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения D (300,00 мг, 370,87 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли H_2O (1 мл), MeOH (1 мл) и NaOH (29,67 мг, 741,74 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH=7 с помощью 1M водного раствора HCl. Смесь очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (FA) с получением Помежуточного соединения E (100 мг, 285,56 мкмоль, выход 77,00%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H-56]^+$ = 238,1.

Стадия 5: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-((2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил))тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение G)

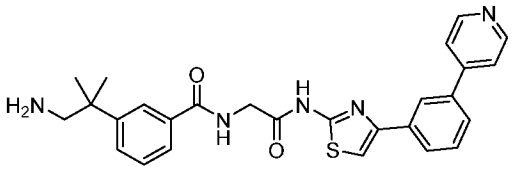


G

К раствору Промежуточного соединения E (90 мг, 306,79 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли EDCI (73,52 мг, 383,49 мкмоль), HOBt (51,82 мг, 383,49 мкмоль) и DIPEA (99,13 мг, 766,98 мкмоль, 133,59 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 мин. Затем добавляли

гидрохлорид 2-амино-N-(4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)ацетамида (88,67 мг, 255,66 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 17 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл). Образовывалось белое твердое вещество. Белое твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения G (100 мг, 129,76 мкмоль, выход 50,75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 586,2.

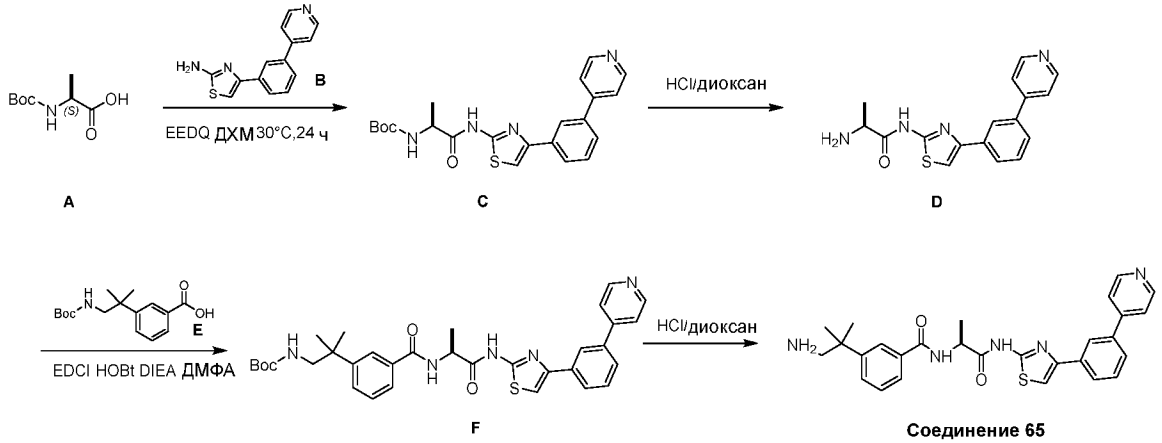
Стадия 6: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2- ил)амино)этил)бензамида (Соединение 64)



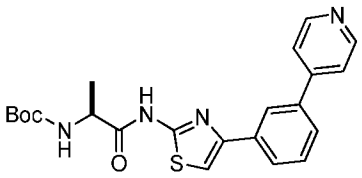
Соединение 64

Раствор Промежуточного соединения G (100 мг, 170,73 мкмоль) в HCl/EtOAc (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением желтого остатка. Остаток растворяли в ДМСО (3 мл), затем очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об/об)-ACN]; B%: 29%-59% , 1 мин), концентрируют, затем лиофилизируют с получением Соединения 64 (34,28 мг, 70,59 мкмоль, выход 41,35%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 486,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ= 8,93-8,91 (m, 1H), 8,70-8,65 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 4,20 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,27 (s, 6H) ppm.

Пример 72. Получение (S)-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(1-оксо-1-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)бензамида (Соединение 65)



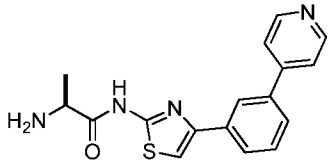
Стадия 1: Получение (S)-трет-бутил(1-оксо-1-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-амина (полученного согласно способу из Примера 16) (200 мг, 789,51 мкмоль) и (2S)-2-(третбутоксикарбониламино)пропановой кислоты (224,07 мг, 1,18 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли EEDQ (390,48 мг, 1,58 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток суспендировали в МТБЭ (5 мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (180 мг, 424,01 мкмоль, выход 53,71%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =425,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,31 (br s, 1H), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76-7,74 (m, 4H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 2,46-2,45 (m, 3H), 1,39 (s, 9H) ppm. хиральная СЖХ_рацемат (EW9897-424-P1A_3): Rt=1,704,2,354 мин, значение э.и. =8,27%, OJ-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_AT35.M. хиральная СЖХ (EW9897-424-P1A1_1): Rt=1,702 мин, значение э.и. =100%, OJ-3_5CM_MEOH(DEA)_5_40_3ML_AT35.M

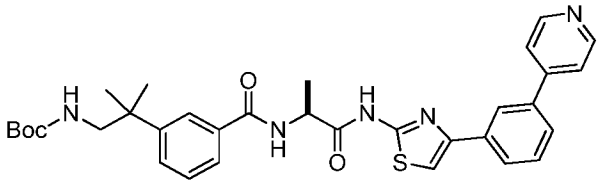
Стадия 2: Получение (S)-2-амино-N-(4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)пропанамида (Промежуточное соединение D)



D

Раствор Промежуточного соединения C (180 мг, 424,01 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 5 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения D (220 мг, неочищенная соль HCl) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,90 (br s, 1H), 9,01 (br d, J = 6,4 Гц, 2H), 8,59-8,42 (m, 6H), 8,16 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 3H) ppm.

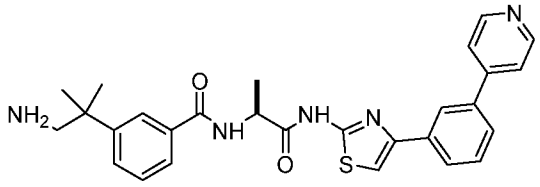
Стадия 3: Получение (S)-трет-бутил(2-метил-2-(3-((1-оксо-1-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил))тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения D (170 мг, 471,10 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли 3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойную кислоту (полученную согласно способу из Примера 55) (138,20 мг, 471,10 мкмоль) и DIEA (304,42 мг, 2,36 ммоль, 410,27 мкл), затем к смеси добавляли EDCI (135,46 мг, 706,64 мкмоль) и HOBt (76,39 мг, 565,32 мкмоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали ЭА (2 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали с помощью обращенной фазы (состояние 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения F (40 мг, 66,70 мкмоль, выход 14,16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,61-8,60 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,56-7,43 (m, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 1,62 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,35 (s, 15H) ppm. хиральная СЖХ (EW9897-432-P1A_1): Rt=2,006 мин, значение э.и. =97,46%, AS-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.lcm. хиральная СЖХ_рацемат (EW9897-432-P1B_5): Rt=1,704, 1,991 мин, значение э.и. =32,80%, AS-3-MeOH (DEA)-5-40-3mL-35T.lcm

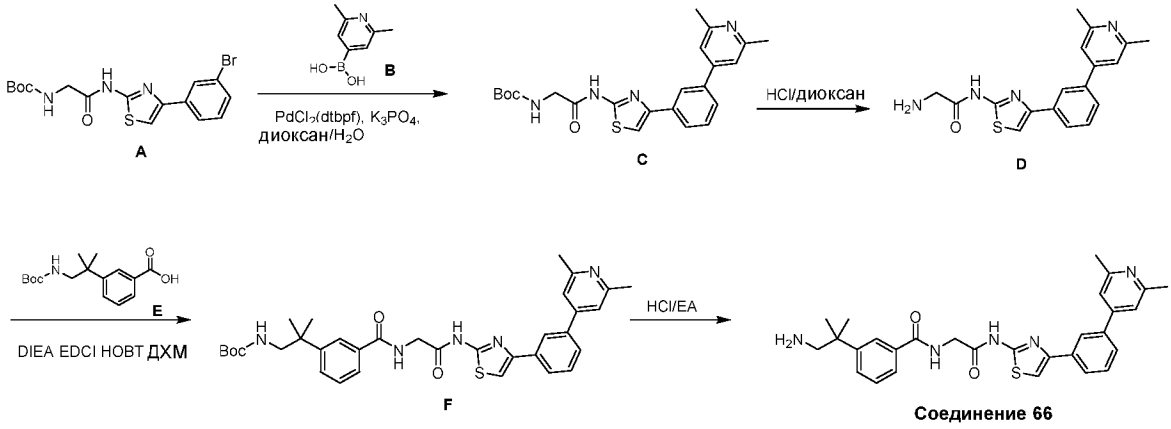
Стадия 4: Получение (S)-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(1-оксо-1-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил))тиазол-2-ил)амино)пропан-2-ил)бензамида (Соединение 65)



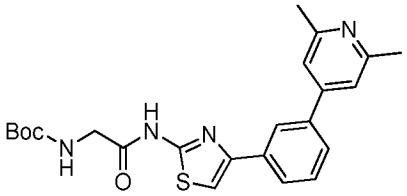
Соединение 65

Раствор Промежуточного соединения F (40 мг, 66,70 мкмоль) в HCl/диоксане (4 M, 2 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Соединения 65 (19,85 мг, 35,48 мкмоль, выход 53,20%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =500,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,61-8,60 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,32-8,31 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,97-7,79 (m, 1H), 7,78- 7,76 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 3H), 4,83-4,77 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,62-1,60 (m, 3H), 1,52-1,43 (m, 6H) ppm. Хиральный СЖХ_рацемат (EW9897-435-P1A_13): Rt=1,814, 3,136 мин, значение э.и.=7,98%, AD-3-IPA(DEA)-40-3ML-7MIN-35T.lcm. Хиральный СЖХ (EW9897-435-P1B_3): Rt=1,779 мин, значение э.и.=100%, AD-3-IPA(DEA)-40-3ML-7MIN-35T.lcm

Пример 73. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 66)



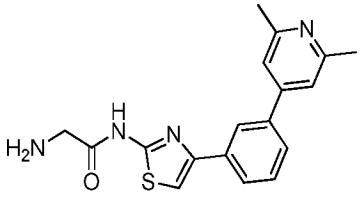
Стадия 1: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (Промежуточный уровень C)



C

Смесь трет-бутил-N-[2-[[4-(3-бромфенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (полученного согласно способу из Примера 2) (1 г, 2,43 ммоль), (2,6-диметил-4-пиридил)бороновой кислоты (549,25 мг, 3,64 ммоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан;дихлорпалладия;железа (158,08 мг, 242,54 мкмоль), K_3PO_4 (1,54 g, 7,28 ммоль) в диоксане (18 мл) и H_2O (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, Петролейный эфир/этилацетат=1/1 до 0/ 1), затем фракцию концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения C (0,96 г, 2,19 ммоль, выход 90,26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =439,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 8,26 (s, 1H) 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,57 (s, 6H), 1,48 (s, 9H) ppm.

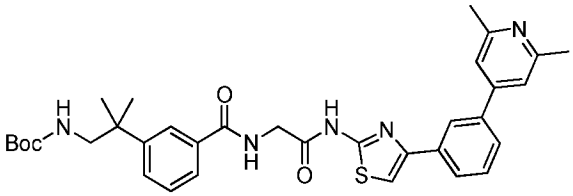
Стадия 2: Получение 2-амино-N-[4-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

Смесь Промежуточного соединения C (0,96 г, 2,19 ммоль) в HCl/MeOH (4 M, 20 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ:MeOH=20:1 (20 мл) при 25°C в течение 0,5 ч, затем твердое вещество собирали фильтрованием, промывали МТБЭ (10 мл) и сушили в вакууме, получая Промежуточное соединение D (900 мг, неочищенное, HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =339,3.

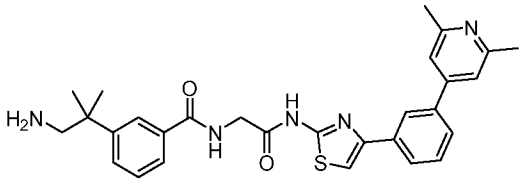
Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения D (100 мг, 266,75 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (1 мл) добавляли 3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойную кислоту (полученную согласно способу из Примера 55) (78,25 мг, 266,75 мкмоль) и DIEA (206,85 мг, 1,60 ммоль, 278,77 мкл), затем добавляли EDCI (76,70 мг, 400,12 мкмоль) и HOBt (43,25 мг, 320,10 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и экстрагировали ЭА (2 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условие 0,1% FA) и концентрировали для удаления ACN, затем экстрагировали ЭА (10 мл x 2), органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением Промежуточного соединения F (85 мг, 138,49 мкмоль, выход 51,92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =614,3.

Стадия 4: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 66)

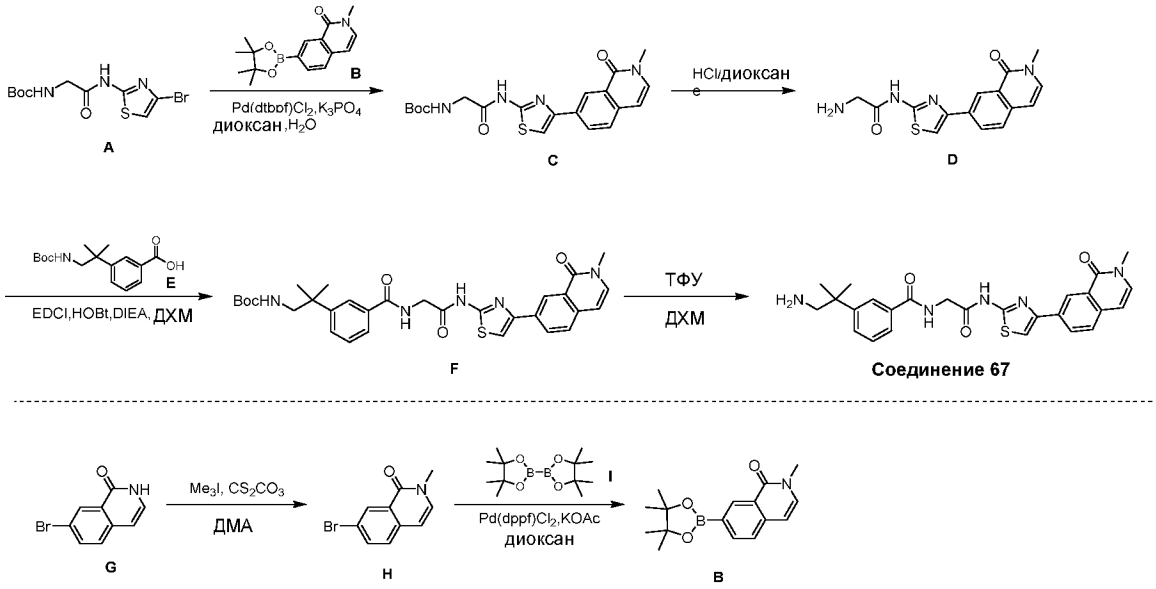


Соединение 66

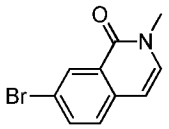
Раствор Промежуточного соединения F (85 мг, 138,49 мкмоль) в HCl/EA (4 M, 5 мл) перемешивали при 30°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Соединения 66 (30,92 мг, 58,93 мкмоль, выход 42,55%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =514,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H),

8,02-8,00 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,46 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 1,51 (s, 6H) ppm.

Пример 74. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил))амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 67)



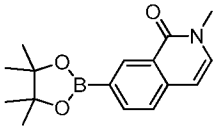
Стадия 1: Получение 7-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (Промежуточное соединение H)



H

К раствору 7-бром-2H-изохинолин-1-она (22 г, 98,19 ммоль) и Cs_2CO_3 (47,99 г, 147,29 ммоль) в ДМА (400 мл) добавляли MeI (20,91 г, 147,29 ммоль, 9,17 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (500 мл). Неочищенный продукт растирали с H_2O (500 мл) при 0 °C в течение 10 мин, затем фильтровали и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения H (23 г, 96,61 ммоль, выход 98,39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 240,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,60 (s, 3H) ppm.

Стадия 2: Получение 2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1(2H)-она (Промежуточное соединение B)

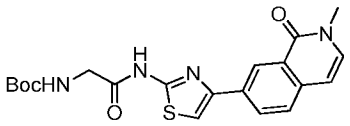


B

Смесь Промежуточного соединения H (23 г, 96,61 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1. 3,2-диоксаборолана (26,99 г, 106,27 ммоль), AcOK (28,44

г, 289,82 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (3 г, 4,10 ммоль) в диоксане (300 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (30 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =286,3.

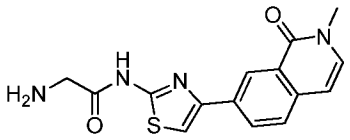
Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

Смесь трет-бутил-N-[2-[(4-бромтиазол-2-ил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (300 мг, 892,31 мкмоль), Промежуточного соединения B (381,66 мг, 1,34 ммоль), дитретбутил(циклопентил)фосфана;дихлорпалладия;железа (29,08 мг, 44,62 мкмоль) и K_3PO_4 (568,22 мг, 2,68 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,5 мл) дегазировали и затем нагревали до 100°C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли H_2O (2 мл) и ЭА (2 мл), затем фильтровали, осадок на фильтре промывали ЭА (2 мл) и сушили в вакууме, получая Промежуточное соединение C (200 мг, 479,11 мкмоль, выход 53,69%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =415,1.

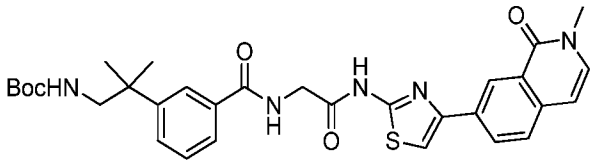
Стадия 4: Получение 2-амино-N-(4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (200 мг, 482,54 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли МТБЭ (10 мл), затем фильтровали, осадок на фильтре промывали МТБЭ (2 мл) и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения D (180 мг, неочищенное, соль HCl) в виде серого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =315,2.

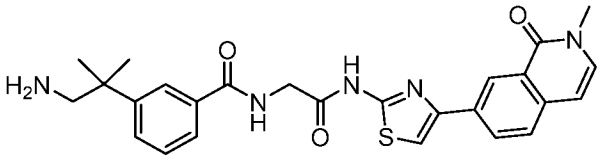
Стадия 5: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-((2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору 3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 55) (90,31 мг, 307,85 мкмоль), EDCI (59,02 мг, 307,85 мкмоль), HOBt (41,60 мг, 307,85 мкмоль) и DIEA (198,94 мг, 1,54 ммоль, 268,11 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли Промежуточное соединение D (90 мг, 256,54 мкмоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли насыщ. лимонную кислоту (5 мл) и экстрагировали ЭА (3 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (150 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =590,3.

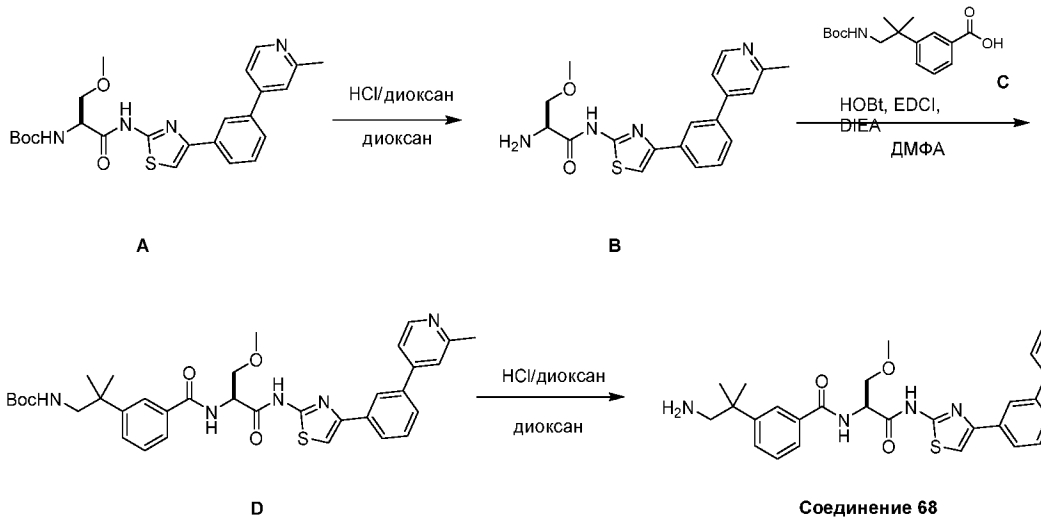
Стадия 6: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 67)



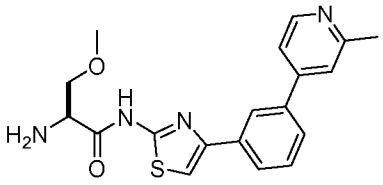
Соединение 67

Смесь Промежуточного соединения E (150 мг, 254,37 мкмоль) в ТФУ (0,3 мл) и ДХМ (1,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150×25 5 ед.; подвижная фаза: [вода (0,075% ТФУ)-ACN]; B%: 20%-50%, 9 мин). Фракцию концентрировали при пониженном давлении для удаления CH_3CN, доводили насыщ. $NaHCO_3$ до pH 8 и экстрагировали ЭА (20 мл x 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТБЭ (1 мл) в течение 10 мин, затем фильтровали, осадок на фильтре промывали МТБЭ (1 мл) и сушили в вакууме, получая Соединение 67 (7,8 мг, 15,60 мкмоль, выход 6,13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 490,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,89 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,24-8,22 (m, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,99-2,89 (m, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm.

Пример 75. Получение (S)-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(3-метокси-1-((4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол) -2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)бензамида (Соединение 68)



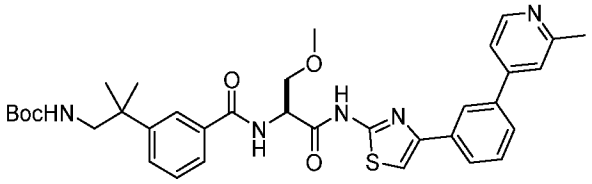
Стадия 1: Получение (S)-2-амино-3-метокси-N-(4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)пропанамида (Промежуточное соединение B)



B

К смеси трет-бутил-N-[1-(метоксиметил)-2-[[4-[3-(2-метил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (200 мг, 426,83 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1,07 мл), и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения B (450 мг, неочищенная соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =369,2.

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил-(2-(3-((3-метокси-1-((4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение D)

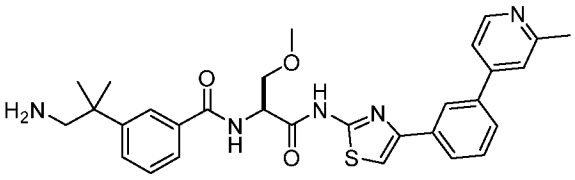


D

Смесь Промежуточного соединения B (130 мг, 321,06 мкмоль, соль HCl), 3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 55) (141,28 мг , 481,59 мкмоль), DIEA (124,48 мг, 963,17 мкмоль, 167,76 мкл), HOBt (86,76

мг, 642,11 мкмоль) и EDCI (123,09 мг, 642,11 мкмоль) в ДМФА (6 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли H_2O (3 мл) и экстрагировали ЭА (3 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (6 мл x 1), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основное условие) и концентрировали для удаления ацетонитрила, затем экстрагировали этилацетатом (3 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (130 мг, 161,06 мкмоль, выход 50,16%) в виде грязно-белой смолы. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =644,4.

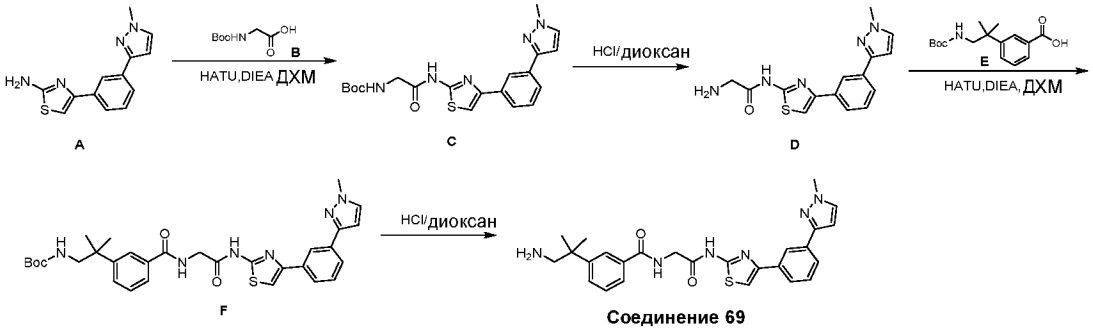
Стадия 3: Получение (S)-3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(3-метокси-1-((4-(3-(2-метилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)бензамида (Соединение 68)



Соединение 68

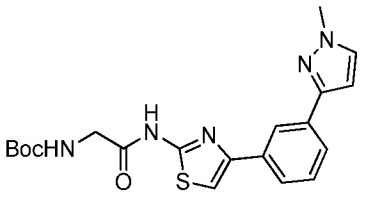
К смеси Промежуточного соединения D (121,89 мг, 189,33 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 473,34 мкл), и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) и лиофилизировали с получением Соединения 68 (24 мг, 44,14 мкмоль, выход 23,32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =544,3. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО+D_2O) δ = 8,52 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,27 (s, 6H) ppm. СЖХ: AD-RH-0-30-1ML.lcm, Rt = 8,647 мин, 100% значение э.и.

Пример 76. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 69)



Соединение 69

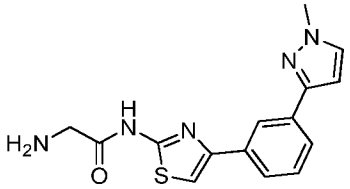
Стадия 1: Получение трет-бутил-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (4,10 г, 23,41 ммоль), DIEA (6,05 г, 46,82 ммоль, 8,15 мл) и HATU (8,90 г, 23,41 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 4 -[3-(1-метилпиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-амин (4 г, 15,61 ммоль), смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения C (2 г, 4,44 ммоль, выход 28,45%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =414,1.

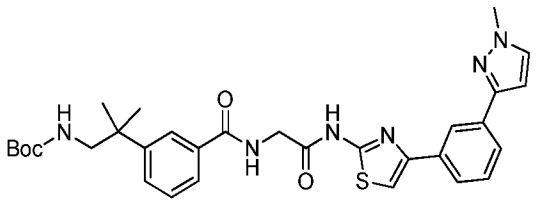
Стадия 2: Получение 2-амино-N-(4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение D)



D

Раствор Промежуточного соединения C (2 г, 4,84 ммоль) в 4 M HCl/диоксане (20 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с МТБЭ (50,0 мл), затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (2 г, неочищенное, соль HCl) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =313,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,80 (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,39 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 4H), 7,47-7,43 (m, 1H), 6,74-6,73 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 5H) ppm.

Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(3-((2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение F)

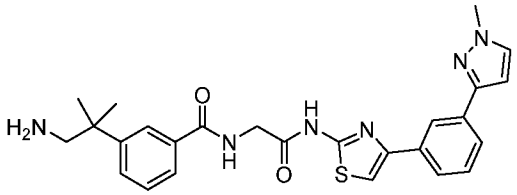


F

К раствору 3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-диметилэтил]бензойной кислоты (полученной согласно способу из Примера 55) (80 мг, 272,71 мкмоль), DIEA (176,23 мг, 1,36 ммоль ,

237,50 мкл) и HATU (155,54 мг, 409,06 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли Промежуточное соединение D (95,40 мг, 272,71 мкмоль, соль HCl), смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения F (120 мг, неочищенное) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 589,6.

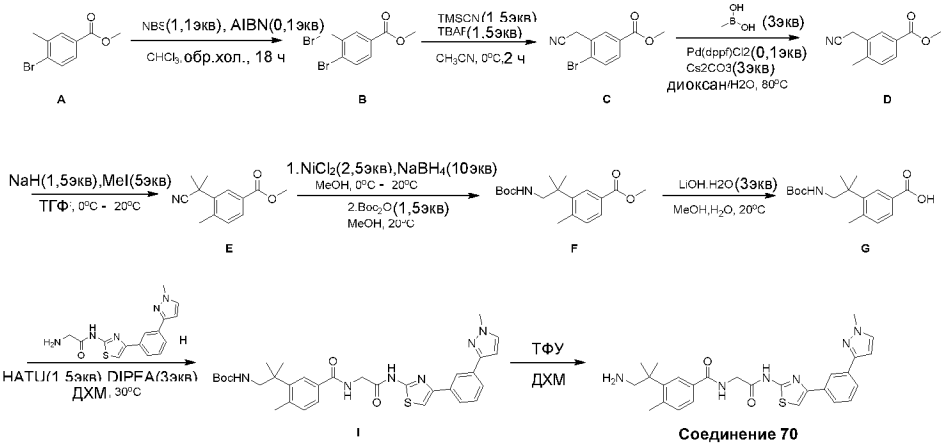
Стадия 4: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол- 2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 69)



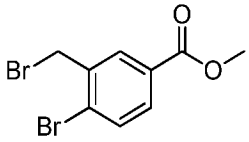
Соединение 69

Раствор Промежуточного соединения F (120 мг, 203,83 мкмоль) в 4 M HCl/диоксане (2 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150×25 5 ед.; подвижная фаза: [вода (0,075%ТФУ)-ACN]; B%: 15%-45%, 9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 69 (26,64 мг, 44,21 мкмоль, выход 21,69%, соль ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =489,3. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,34-8,32 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 6,67 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,95 (m, 3H), 3,25 (s, 2H), 1,50 (m, 6H) ppm.

Пример 77. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-метил-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазола)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 70)



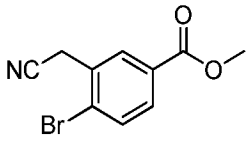
Стадия 1: Получение метил-4-бром-3-(бромметил)бензоата (Промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-4-бром-3-метилбензоата (4 г, 17,46 ммоль) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли AIBN (286,74 мг, 1,75 ммоль) и NBS (3,42 г, 19,21 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды при 25°C и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 5:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения B (3,6 г, 11,69 ммоль, выход 66,94%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,14 (d, J=2,0 Гц, 1H) , 7,84 (dd, J=8,4Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1H) , 4,65 (s, 2H), 3,95 (s, 3H) ppm.

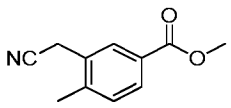
Стадия 2: Получение метил-4-бром-3-(цианометил)бензоата (Промежуточное соединение C)



C

К раствору Промежуточного соединения B (1,5 г, 4,87 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляли TMSCN (724,83 мг, 7,31 ммоль, 914,03 мкл) и TBAF (1 M, 7,31 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл), выпадал осадок розового цвета. Смесь фильтровали, осадок промывали водой и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения C (1,6 г, неочищенное) в виде твердого розового вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,4Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H) , 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 2H) ppm.

Стадия 3: Получение метил-3-(цианометил)-4-метилбензоата (Промежуточное соединение D)

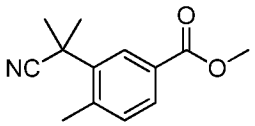


D

Смесь Промежуточного соединения C (1,5 г, 5,90 ммоль), метилбороновой кислоты (1,06 г, 17,71 ммоль), Cs_2CO_3 (5,77 г, 17,71 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (431,98 мг, 590,37 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения D (1 г, 5,29 ммоль, выход 89,52%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 190,0. ^{1}H ЯМР (400МГц,

$CDCl_3$) δ = 8,04 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,0Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,97-3,91 (m, 3H) ,3,73 (s, 2H), 2,45 (s, 3H) ppm.

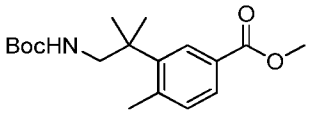
Стадия 4: Получение метил-3-(2-цианопропан-2-ил)-4-метилбензоата (Промежуточное соединение E)



E

К раствору Промежуточного соединения D (0,4 г, 2,11 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли NaH (253,69 мг, 6,34 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли MeI (1,50 г, 10,57 ммоль, 658,04 мкл), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) при 25°C и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и получали Промежуточное соединение E (0,16 г, 736,43 мкмоль, выход 34,84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,00 (d, J=1,6 Гц, 1H) , 7,90 (dd, J=8,0Гц, 1,6 Гц, 1H) , 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H) , 3,93 (s, 3H) , 2,73 (s, 3H),1,83 (s, 6H) ppm.

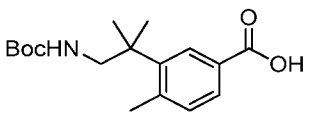
Стадия 5: Получение метил-3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)-4-метилбензоата (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения E (0,15 г, 690,41 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (410,26 мг, 1,73 ммоль) и $NaBH_4$ (261,18 мг, 6,90 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли Boc_2O (226,02 мг, 1,04 ммоль, 237,92 мкл), и смесь перемешивали при 25°C в течение 17 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) при 25°C и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения F (0,26 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+Na]^+$ = 344,3.

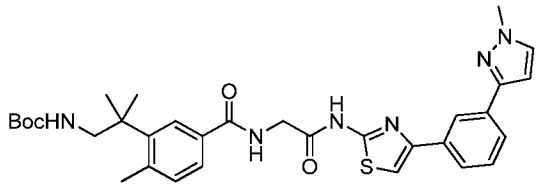
Стадия 6: Получение 3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)-4-метилбензойной кислоты (Промежуточное соединение G)



G

К раствору Промежуточного соединения F (0,25 г, 777,82 мкмоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (97,91 мг, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Органические слои отбрасывали, а pH водных слоев доводили до 4 с помощью 1 н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения G (0,2 г, 650,65 мкмоль, выход 83,65%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+Na]^+$ = 330,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ = 12,76 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (br d, J=7,6 Гц, 1H) , 7,23 (br d, J=7,6 Гц,1H), 6,78 (br s, 1H) , 3,28 (s, 2H) , 2,61-2,60 (m, 3H),1,42-1,26 (m, 15H) ppm.

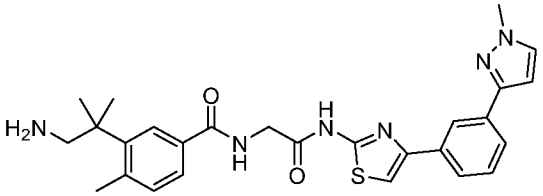
Стадия 7: Получение трет-бутил-(2-метил-2-(2-метил-5-((2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)пропил)карбамата (Промежуточное соединение I)



I

К раствору Промежуточного соединения G (57,99 мг, 188,66 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-амино-N-[4-[3-(1-метилпиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (60 мг, 171,51 мкмоль, соль HCl), DIPEA (66,50 мг, 514,52 мкмоль, 89,62 мкл) и HATU (78,25 мг, 205,81 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением Промежуточного соединения I (53 мг, 87,93 мкмоль, выход 51,27%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 603,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 12,48 (brs, 1H) , 8,86-8,85 (m, 1H), 8,40 (s, 1H) , 7,86-7,62 (m, 6H), 7,46-7,45 (m, 1H) , 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H) ,6,85-6,68 (m, 2H), 4,20-4,19 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 3H),1,41-1,27 (m, 15H) ppm.

Стадия 8: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-метил-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 70)

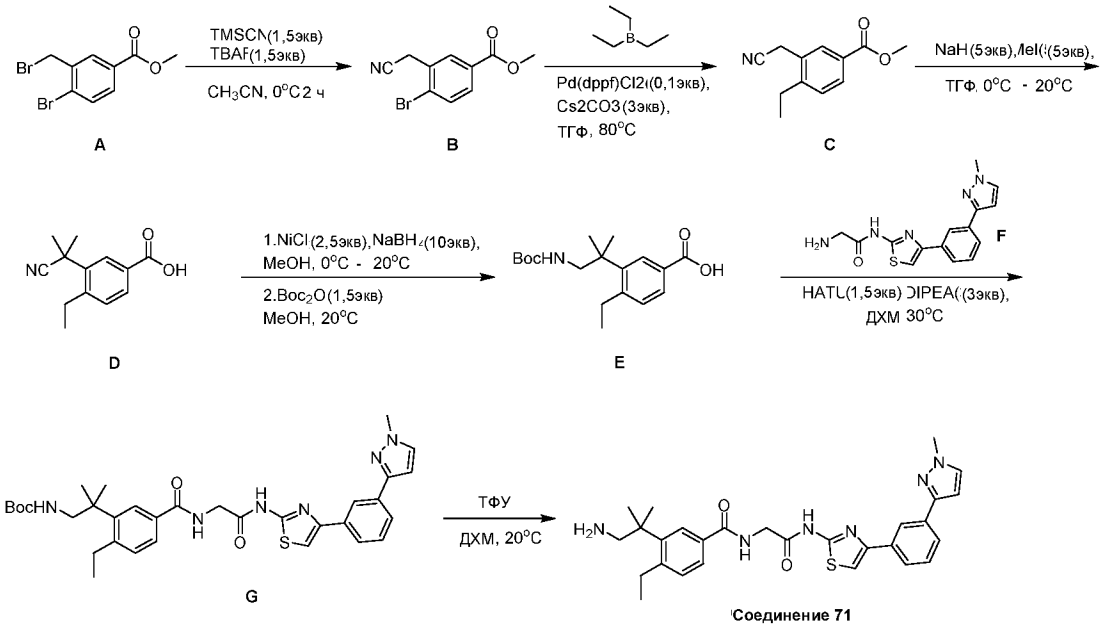


Соединение 70

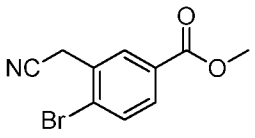
К раствору Промежуточного соединения I (40 мг, 66,36 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (22,70 мг, 199,09 мкмоль, 14,74 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna C18 150×25 5 мкл; подвижная фаза: [вода (0,075%ТФУ)-ACN]; B%: 18%-48%,

9 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 70 (35,73 мг, 57,94 мкмоль, выход 87,31%, соль ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 503,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 12,52 (s, 1H), 8,93-8,92 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 4H), 7,64 (br s, 2H) , 7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J=2,0 Гц, 1H) , 4,22-4,21 (m, 2H) , 3,91 (s, 3H), 3,22-3,21 (m, 2H) , 2,56 (s, 3H), 1,48 (s, 6H) ppm.

Пример 78. Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этил-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол)-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 71)



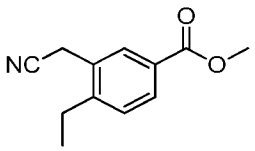
Стадия 1: Получение метил-4-бром-3-(цианометил)бензоата (Промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-4-бром-3-(бромметил)бензоата (2 г, 6,49 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляли TMSCN (966,44 мг, 9,74 ммоль, 1,22 мл) и TBAF (1 M, 9,74 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл). Образовывался розовый осадок. Смесь фильтровали, осадок промывали водой и сушили в вакууме с получением Промежуточного соединения B (1,5 г, неочищенное) в виде твердого розового вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

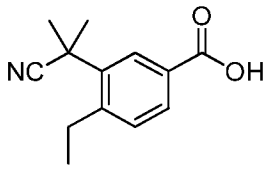
Стадия 2: Получение метил-3-(цианометил)-4-этилбензоата (Промежуточное соединение C)



C

Смесь Промежуточного соединения B (0,6 г, 2,36 ммоль), триэтилборана (1 M, 7,08 мл), Cs_2CO_3 (2,31 г, 7,08 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (172,79 мг, 236,15 мкмоль) в ТГФ (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 3:1) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (0,44 г, 2,16 ммоль, выход 91,68%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 204,1. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 8,12-7,91 (m, 2H), 7,44-7,20 (m, 1H), 3,94 (br s, 3H), 3,77 (br s, 2H), 2,76-2,75 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 3H) ppm.

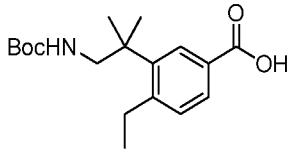
Стадия 3: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-4-этилбензойной кислоты (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (429,65 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли NaH (422,81 мг, 10,57 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли MeI (2,40 г, 16,91 ммоль, 1,05 мл), и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) при 25°C и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Органические слои отбрасывали, pH водных слоев доводили до 5 с помощью 1 н. раствора HCl, и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (0,32 г, 1,47 ммоль, выход 69,67%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+42]^+$ =259,0. ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ = 13,04 (br s, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,77 (s, 6H),1,29 (m, 3H) ppm.

Стадия 4: Получение 3-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропан-2-ил)-4-этилбензойной кислоты (Промежуточное соединение E)

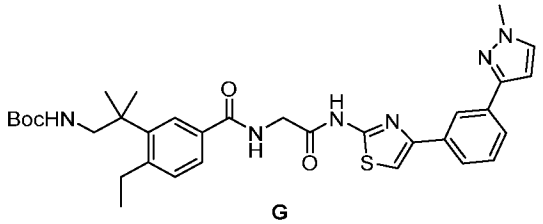


E

К раствору Промежуточного соединения D (0,3 г, 1,38 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (820,51 мг, 3,45 ммоль) и $NaBH_4$ (522,36 мг, 13,81 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли Boc_2O (452,04 мг, 2,07 ммоль, 475,84 мкл), и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) при 25°C, фильтровали, и pH фильтрата доводили до 4 с помощью 1 н. раствора HCl. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением Промежуточного соединения E (0,22 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+Na]^+$ = 344,3.

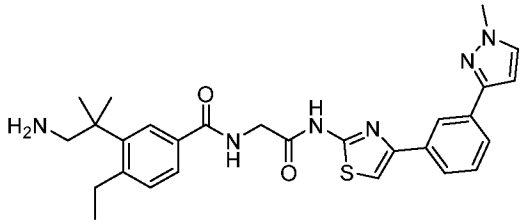
Стадия 5: Получение трет-бутил-(2-(2-этил-5-((2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)фенил)-2-метилпропил)карбамата (Промежуточное соединение G)



G

К раствору Промежуточного соединения E (60,64 мг, 188,66 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 2-амино-N-[4-[3-(1-метилпиразол-3-ил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (60 мг, 171,51 мкмоль, соль HCl), DIPEA (66,50 мг, 514,53 мкмоль, 89,62 мкл) и HATU (78,25 мг, 205,81 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) и концентрировали в вакууме с получением Промежуточного соединения G (52 мг, неочищенное) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 617,1.

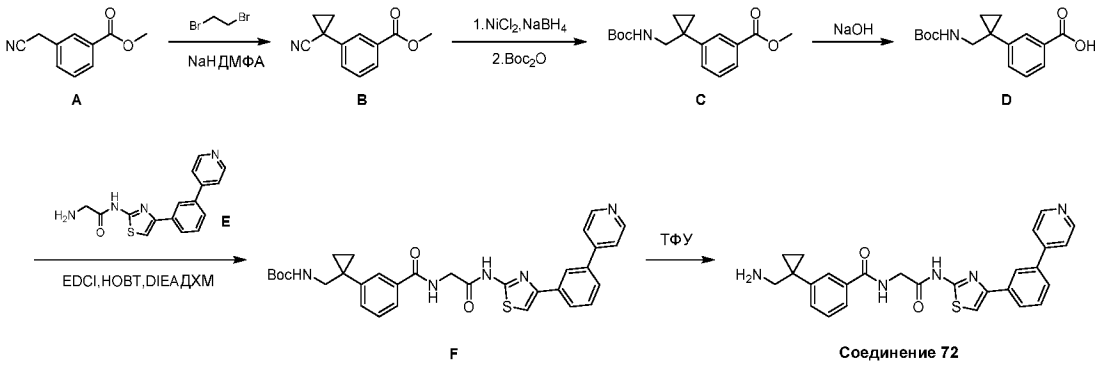
Стадия 6: Получение 3-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этил-N-(2-((4-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамида (Соединение 71)



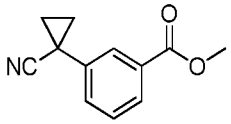
Соединение 71

К раствору Промежуточного соединения G (50 мг, 81,07 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (27,73 мг, 243,20 мкмоль, 18,01 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 24%-44%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 71 (21,87 мг, 33,01 мкмоль, выход 40,72%, соль ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 517,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ= 12,50 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,76 (d, J=2,4 Гц, 1H) , 7,73 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (br s, 2H), 7,39-7,50 (m, 2H), 6,73 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,22-4,21 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,19-3,18 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,26-1,25 (m, 3H) ppm.

Пример 79. Получение 3-(1-(аминометил)циклопропил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 72)



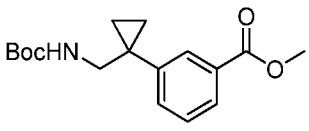
Стадия 1: Получение метил-3-(1-цианоциклопропил)бензоата (Промежуточное соединение B)



B

Смесь метил-3-(цианометил)бензоата (1 г, 5,71 ммоль) в ДМФА (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и затем добавляли NaH (570,77 мг, 14,27 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2. Добавляли 1,2-дибромэтан (1,07 г, 5,71 ммоль, 430,67 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) при 25°C и затем экстрагировали ЭА (50 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент 0~60% этилацетат/петролейный эфир, градиент 60 мл/мин) и концентрировали, получая Промежуточное соединение B (500 мг, 2,48 ммоль, выход 43,53%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ =202,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ = 7,97-7,95 (m, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 2H) ppm.

Стадия 2: Получение метил-3-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропил)бензоата (Промежуточное соединение C)

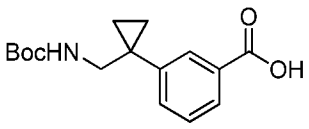


C

К раствору Промежуточного соединения B (500 мг, 2,48 ммоль) и $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (1,48 г, 6,21 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (940,08 мг, 24,85 ммоль) при 0°C, и затем смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли Boc_2O (1,08 г, 4,97 ммоль, 1,14 мл) и Et_3N (754,32 мг, 7,45 ммоль, 1,04 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Добавляли 4 н. HCl (10 мл) и воду (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали ЭА (50 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент 10~70% этилацетат/петролейный эфир, градиент 50 мл/мин) и концентрировали с получением Промежуточного соединения C (600 мг, 1,59 ммоль, выход 64,05%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z $[M+H-56]^+$ =250,2.

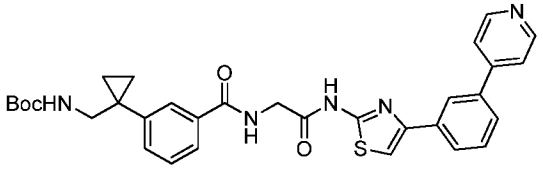
Стадия 3: Получение 3-(1-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение D)



D

К раствору Промежуточного соединения C (200 мг, 530,51 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор NaOH (78,59 мг, 1,96 ммоль) в H_2O (0,5 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2,5 часов. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали ЭА (50 мл). Органический слой удаляли, pH водной фазы доводили до 4 с помощью 4 н. HCl, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Промежуточного соединения D (120 мг, 411,89 мкмоль, выход 77,64%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+Na]^+$ =314,2.

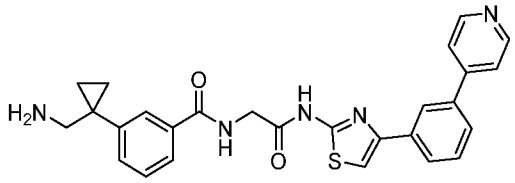
Стадия 4: Получение трет-бутил-((1-(3-((2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил))тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)фенил)циклопропил)метил)карбамата (Промежуточное соединение F)



F

К раствору Промежуточного соединения D (60,48 мг, 207,59 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (49,74 мг, 259,49 мкмоль), DIEA (89,43 мг, 691,97 мкмоль, 120,53 мкл) и HOBt (35,06 мг, 259,49 мкмоль). Затем добавляли 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (полученный согласно способу из Примера 3) (60 мг, 172,99 мкмоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл), и реакционную смесь экстрагировали ЭА (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,1% FA) и лиофилизировали с получением Промежуточного соединения F (60 мг, 59,62 мкмоль, выход 34,46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =584,4.

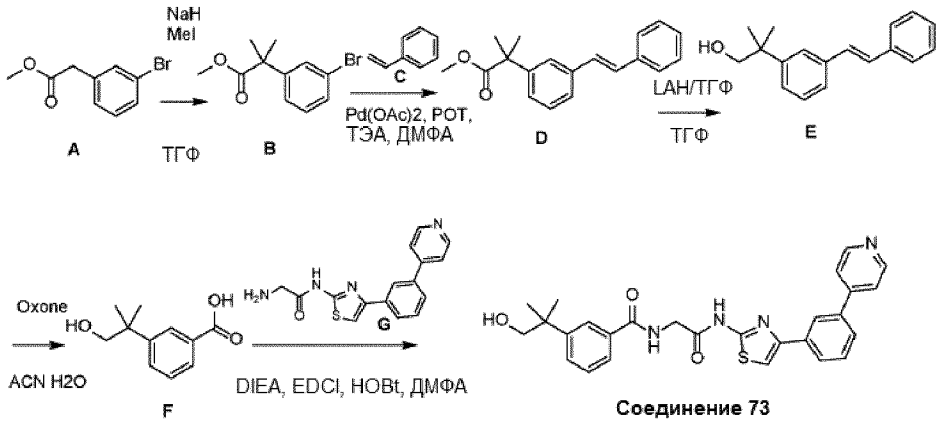
Стадия 5: Получение 3-(1-(аминометил)циклопропил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (Соединение 72)



Соединение 72

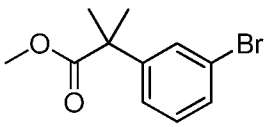
К раствору Промежуточного соединения F (60 мг, 102,79 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ и ТФУ. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие ТФУ; колонка: Phenomenex luna C18 150*25 10 ед.; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; B%: 5%-35%, 10 мин) и лиофилизировали с получением Соединения 72 (20,44 мг, 34,20 мкмоль, выход 33,27%, соль ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z=$[M+H]^+$ =484,2. ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 12,49 (s, 1H), 8,94-8,92 (m, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 3H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 4,22 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,12 (d, J=5,6 Гц, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,99-0,97 (m, 2H) ppm.

Пример 80. Получение 3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 73)



Соединение 73

Стадия 1: Получение метил-2-(3-бромфенил)-2-метилпропаноата (промежуточное соединение B)

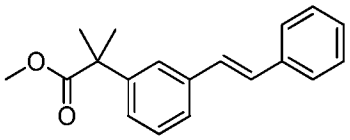


B

К раствору метил-2-(3-бромфенил)ацетата (10 г, 43,65 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли NaH (10,48 г, 261,93 ммоль, чистота 60%) при 0 °C и перемешивали в течение 0,5 часа, затем в смесь добавляли MeI (30,98 г, 218,27 ммоль, 13,59 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 30 °C в течение

4 часов. Разбавляли реакционную смесь водным раствором NH_4Cl (200 мл) при 0 °C и экстрагировали ЭА (200 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (условие с 0,1% FA) и концентрировали для удаления ACN. Экстрагировали смесь ЭА (20 мл x 2), сушили органические слои над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения B (4,4 г, 17,11 ммоль, выход 39,20%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 257,0/259,0. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,49-7,48 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,57 (с, 6H) м.д.

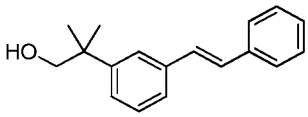
Стадия 2: Получение (E)-метил-2-метил-2-(3-стирилфенил)пропаноата (промежуточное соединение D)



D

К раствору промежуточного соединения B (2 г, 7,78 ммоль) и стирола (1,62 г, 15,56 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли ТЭА (1,57 г, 15,56 ммоль, 2,17 мл), трис-о-толилфосфан (473,50 мг, 1,56 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (174,63 мг, 777,84 мкмоль). Перемешивали смесь при 130 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1) и концентрировали с получением промежуточного соединения D (1,3 г, 4,64 ммоль, выход 59,61%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 281,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,54-7,52 (м, 2H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,37-7,25 (м, 6H), 7,12 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,63 (с, 6H) м.д.

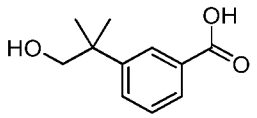
Стадия 3: Получение (E)-2-метил-2-(3-стирилфенил)пропан-1-ола (промежуточное соединение E)



E

К раствору промежуточного соединения D (1,28 г, 4,57 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли $LiAlH_4$/ТГФ (1 M, 13,70 мл) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь гасили добавлением H_2O (0,52 мл), и затем разбавляли 15% раствором NaOH (1,56 мл). Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением промежуточного соединения E (1,1 г, 4,36 ммоль, выход 95,48%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M-OH]^+$ = 235,1. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,62-7,60 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,29-7,28 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 5H), 4,70-4,67 (м, 1H), 3,46 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,25 (с, 6H) м.д.

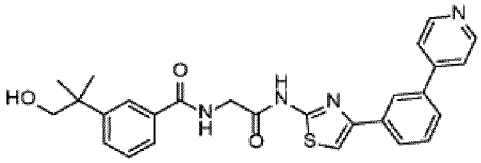
Стадия 4: Получение 3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение F)



F

К раствору промежуточного соединения E (500 мг, 1,98 ммоль) в ACN/H_2O = 1/1 (5 мл) добавляли Оксон (2,44 г, 3,96 ммоль) при 100 °C и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли водным раствором NaHCO3 (10 мл), экстрагировали ЭА (10 мл x 2). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 4 с помощью 1 н. HCl, затем экстрагировали ЭА (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (ЭА) и концентрировали с получением промежуточного соединения F (30 мг, 154,46 мкмоль, выход 7,80%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

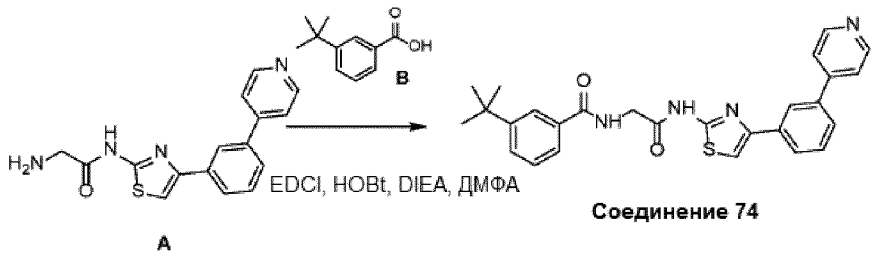
Стадия 5: Получение 3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 73)



Соединение 73

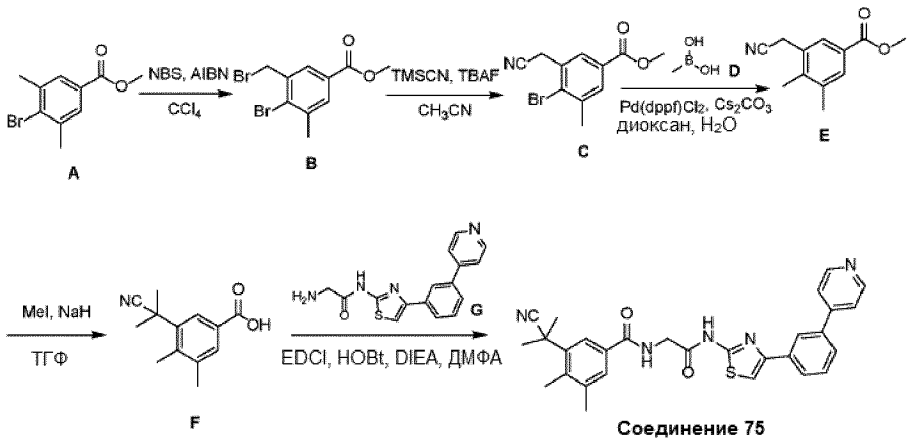
К раствору промежуточного соединения F (20 мг, 102,97 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (35,71 мг, 102,97 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (66,54 мг, 514,86 мкмоль, 89,68 мкл), затем в смесь добавляли EDCI (29,61 мг, 154,46 мкмоль) и HOBt (16,70 мг, 123,57 мкмоль). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Полученную реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (условие с 0,1% FA) и лиофилизировали с получением соединения 73 (21,51 мг, 40,39 мкмоль, выход 39,22%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 487,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,45 (шир. с, 1H), 8,92-8,91 (м, 1H), 8,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,75 (м, 4H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 1H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,47 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,26 (с, 6H) м.д.

Пример 81. Получение 3-(трет-бутил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 74)

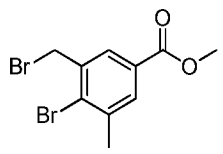


К раствору 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (100 мг, 288,32 мкмоль, соль HCl) и 3-трет-бутилбензойной кислоты (61,66 мг, 345,99 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли EDCI (82,91 мг, 432,48 мкмоль), HOBt (58,44 мг, 432,48 мкмоль) и DIEA (111,79 мг, 864,97 мкмоль, 150,66 мкл), затем перемешивали реакционную смесь при 5 °C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду (2 мл x 1), затем фильтровали смесь. Осадок на фильтре растирали с MeOH (5 мл x 1), фильтровали и лиофилизировали осадок на фильтре с получением соединения 74 (34,81 мг, 73,16 мкмоль, выход 25,37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 471,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,49 (с, 1H), 8,98-8,95 (м, 1H), 8,69-8,67 (м, 2H), 8,32-8,31 (м, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,94-7,93 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77-7,76 (м, 3H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 1H), 4,21-4,20 (д, J = 6 Гц, 2H), 1,33 (с, 9H) м.д.

Пример 82. Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-4,5-диметил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 75)



Стадия 1: Получение метил-4-бром-3-(бромметил)-5-метилбензоата (промежуточное соединение B)

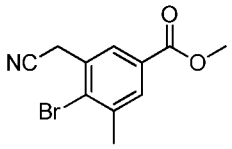


B

К раствору метил-4-бром-3,5-диметилбензоата (2 г, 8,23 ммоль) в CCl_4 (10 мл) добавляли NBS (1,46 г, 8,23 ммоль) и AIBN (40,53 мг, 246,82 мкмоль) при 25 °C. Перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 16 часов. Экстрагировали реакционную смесь ДХМ (3 мл x 3), объединенные органические слои концентрировали с получением желтого маслянистого вещества.

Маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~10% этилацетат/петролейный эфир при 85 мл/мин) и затем концентрировали с получением промежуточного соединения B (1,9 г, 4,72 ммоль, выход 57,38%, чистота 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 322,9. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,05 - 8,00 (м, 1H), 7,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,45 (с, 3H) м.д.

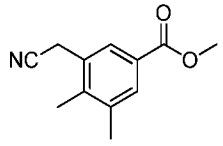
Стадия 2: Получение метил-4-бром-3-(цианометил)-5-метилбензоата (промежуточное соединение C)



C

К раствору промежуточного соединения B (1,8 г, 5,59 ммоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли TMSCN (831,87 мг, 8,39 ммоль, 1,05 мл) и TBAF (1 M, 8,39 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 10 °C в течение 16 часов и затем перемешивали при 30 °C еще 2 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл) и экстрагировали ЭА (15 мл x 2), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением желтого остатка. Растворяли остаток в ДХМ (5 мл) и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин), концентрировали с получением промежуточного соединения C (1 г, 3,39 ммоль, выход 60,68%, чистота 90,94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 269,9. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,96 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,90 - 3,85 (м, 3H), 2,46 (с, 3H) м.д.

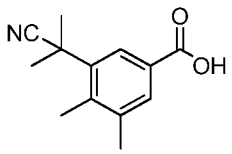
Стадия 3: Получение метил-3-(цианометил)-4,5-диметилбензоата (промежуточное соединение E)



E

К раствору промежуточного соединения C (900 мг, 3,36 ммоль), метилбороновой кислоты (602,83 мг, 10,07 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,28 г, 10,07 ммоль) в диоксане (6 мл) и H_2O (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (245,63 мг, 335,69 мкмоль) при 10 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 90 °C в атмосфере N_2 в течение 4 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (15 мл) и экстрагировали ЭА (15 мл x 3), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением черно-коричневого остатка. Растворяли остаток в ДХМ (5 мл) и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~25% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин), концентрировали с получением промежуточного соединения E (700 мг, 2,84 ммоль, выход 84,62%, чистота 82,47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 204,0. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,83 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (с, 3H) м.д.

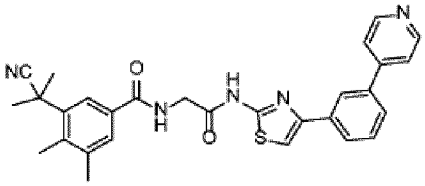
Стадия 4: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-4,5-диметилбензойной кислоты (промежуточное соединение F)



F

К раствору промежуточного соединения E (700 мг, 3,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NaH (825,52 мг, 20,64 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем добавляли MeI (2,44 г, 17,20 ммоль, 1,07 мл, 5 экв.) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 10 °C в течение 1,5 часа, добавляли дополнительное количество NaH (825,52 мг, 20,64 ммоль, чистота 60%, 6 экв.) при 0 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 30 минут добавляли дополнительное количество MeI (2,44 г, 17,20 ммоль, 1,07 мл, 5 экв.) при 0 °C. Затем перемешивали смесь при 10 °C в течение 3 часов. Гасили реакционную смесь H_2O (30 мл) и перемешивали в течение 30 минут и затем экстрагировали ЭА (15 мл x 3), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением желтого твердого вещества. Водный слой доводили до pH 6 с помощью HCl (2 M), затем экстрагировали ЭА (10 мл x 3), концентрировали с получением желтого твердого вещества. Две партии твердого вещества растворяли в MeOH (5 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (FA) и лиофилизировали с получением промежуточного соединения F (450 мг, 1,65 ммоль, выход 48,02%, чистота 79,75%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 218,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО+D_2O) δ = 7,77 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,75 (с, 6H) м.д.

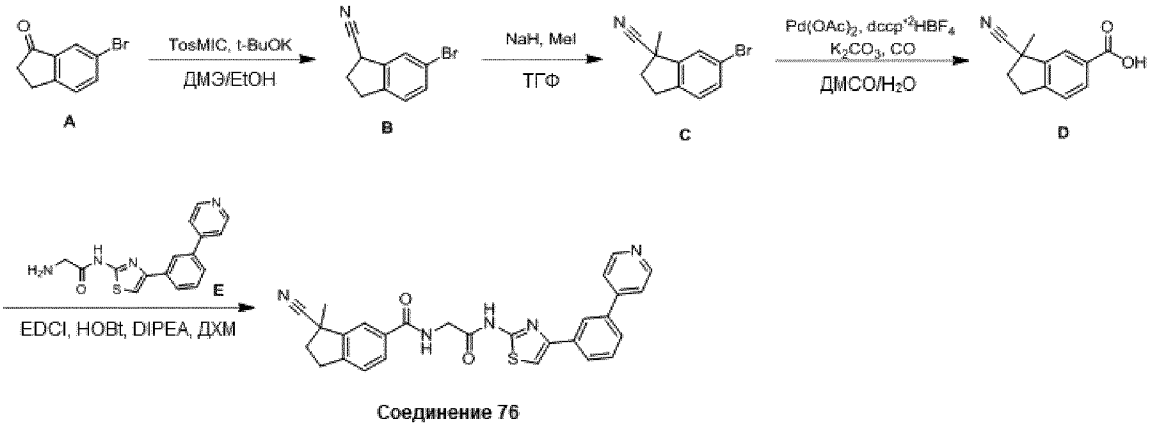
Стадия 5: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-4,5-диметил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 75)



Соединение 75

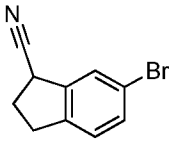
К раствору промежуточного соединения F (50 мг, 230,14 мкмоль, 1 экв.), EDCI (66,18 мг, 345,20 мкмоль), HOBt (46,64 мг, 345,20 мкмоль) и DIEA (89,23 мг, 690,41 мкмоль, 120,26 мкл) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (71,43 мг, 230,14 мкмоль) при 10 °C. Перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 4 часов. Выливали реакционную смесь в воду (3 мл), образовался светло-желтый осадок, фильтровали смесь с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с ПЭ/ЭА (1/1, 3 мл), фильтровали и диспергировали твердое вещество в H_2O (20 мл), и лиофилизировали с получением соединения 75 (54,19 мг, 106,09 мкмоль, выход 46,10%, чистота 99,77%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 510,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,47 (с, 1H), 8,95 - 8,94 (м, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 - 7,75 (м, 4H), 7,73 (с, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,79 (с, 6H) м.д.

Пример 83. Получение 3-циано-3-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамида (соединение 76)



Соединение 76

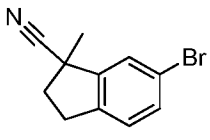
Стадия 1: Получение 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (промежуточное соединение B)



B

К раствору 6-броминдан-1-она (5 г, 23,69 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (6,94 г, 35,54 ммоль) в ДМЭ (250 мл) и EtOH (10 мл) добавляли tBuOK (5,32 г, 47,38 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (500 мл) и экстрагировали ЭА (400 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ~ПЭ/ЭА = 2/1) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения B (3 г, 12,70 ммоль, выход 53,60%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[^{81}BrM+H]^+$ = 223,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,59 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,49 -4,47 (м, 1H), 3,02 - 2,93 (м, 1H), 2,92 - 2,82 (м, 1H), 2,58 - 2,52 (м, 1H), 2,30 - 2,19 (м, 1H) м.д.

Стадия 2: Получение 6-бром-1-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (промежуточное соединение C)

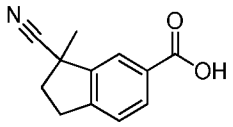


C

К раствору промежуточного соединения B (1 г, 4,50 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (216,12 мг, 5,40 ммоль, чистота 60%) при 0 °C и перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли CH_3I (3,20 г, 22,51 ммоль, 1,40 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водным раствором NH4Cl (30 мл), экстрагировали ЭА (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА = от 50:1 до 10:1) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения C (800 мг, 3,05 ммоль, выход 67,72%, чистота 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,69 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,47 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,97 - 2,93 (м, 2H), 2,62 - 2,52 (м, 1H), 2,21 - 2,14 (м, 1H), 1,63 (с, 3H) м.д.

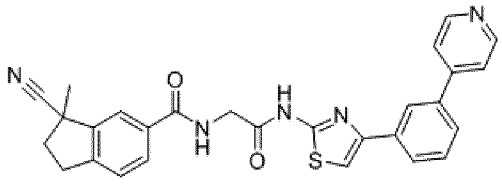
Стадия 3: Получение 3-циано-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение D)



D

В смесь промежуточного соединения C (400 мг, 1,69 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли K_2CO_3 (351,21 мг, 2,54 ммоль), H_2O (61,04 мг, 3,39 ммоль, 61,04 мкл), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (103,73 мг, 169,41 мкмоль) и $Pd(OAc)_2$ (38,03 мг, 169,41 мкмоль), 3 раза продували CO и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 14 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и затем экстрагировали ЭА (5 мл x 2). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 4 водным раствором HCl и затем экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (FA) и лиофилизировали с получением промежуточного соединения D (200 мг, 911,73 мкмоль, выход 53,82%, чистота 91,73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 202,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,70 - 12,34 (м, 1H), 7,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,90 - 7,88 (м, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,09 - 3,01 (м, 2H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,28 - 2,18 (м, 1H), 1,64 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение 3-циано-3-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамида (соединение 76)

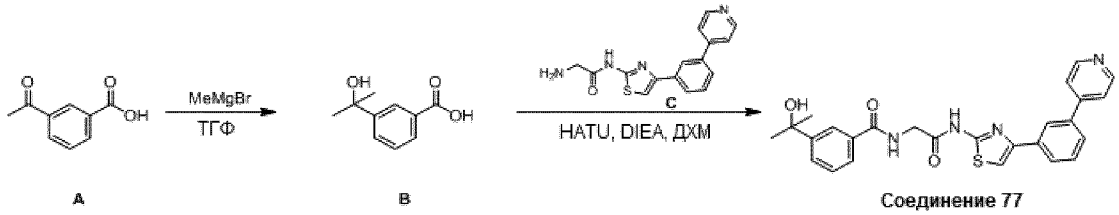


Соединение 76

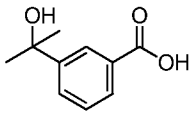
К раствору промежуточного соединения D (63,82 мг, 317,15 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли EDCI (82,91 мг, 432,48 мкмоль), HOBt (58,44 мг, 432,48 мкмоль), DIEA (186,32 мг, 1,44 ммоль, 251,10 мкл) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (полученный способом, описанным в примере 3) (100 мг, 288,32 мкмоль, HCl). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. В смесь добавляли MeOH (1 мл), образовался густой осадок, фильтровали смесь и промывали твердое вещество MeOH (2 мл x 2), и сушили в вакууме с получением соединения 76 (110 мг, 221,77 мкмоль, выход 76,92%, чистота 99,51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$

= 494,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,10 - 12,03 (м, 1H), 9,12 - 9,09 (м, 1H), 8,72 - 8,65 (м, 2H), 8,32 - 8,31 (м, 1H), 8,06 - 7,99 (м, 2H), 7,91 - 7,89 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 - 7,73 (м, 3H), 7,66 - 7,56 (м, 1H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,24 - 4,22 (м, 2H), 3,08 - 3,04 (м, 2H), 2,69 - 2,56 (м, 1H), 2,28 - 2,21 (м, 1H), 1,67 (с, 3H) м.д.

Пример 84. Получение N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксамида (соединение 77)



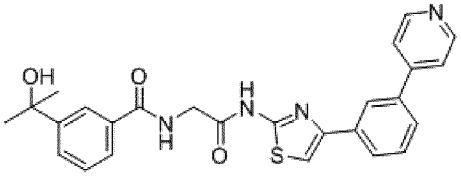
Стадия 1: Получение 3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение B)



B

К раствору 3-ацетилбензойной кислоты (100 мг, 609,17 мкмоль) в ТГФ (4 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 M, 1,02 мл) при 0 °C и затем перемешивали реакционную смесь при 70 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь добавлением раствора HCl (2 н.) (3 мл). Полученный выше раствор разбавляли раствором NaOH (4 н.) (4 мл) и экстрагировали EtOAc (8 мл). Отбрасывали органический слой и подкисляли водные слои, добавляя раствор HCl (4 н.) до pH = 4, и затем экстрагировали EtOAc (4 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения B (93 мг, 464,48 мкмоль, выход 76,25%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M\text{-}OH]^+$ = 163,1.

Стадия 2: Получение N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксамида (соединение 77)

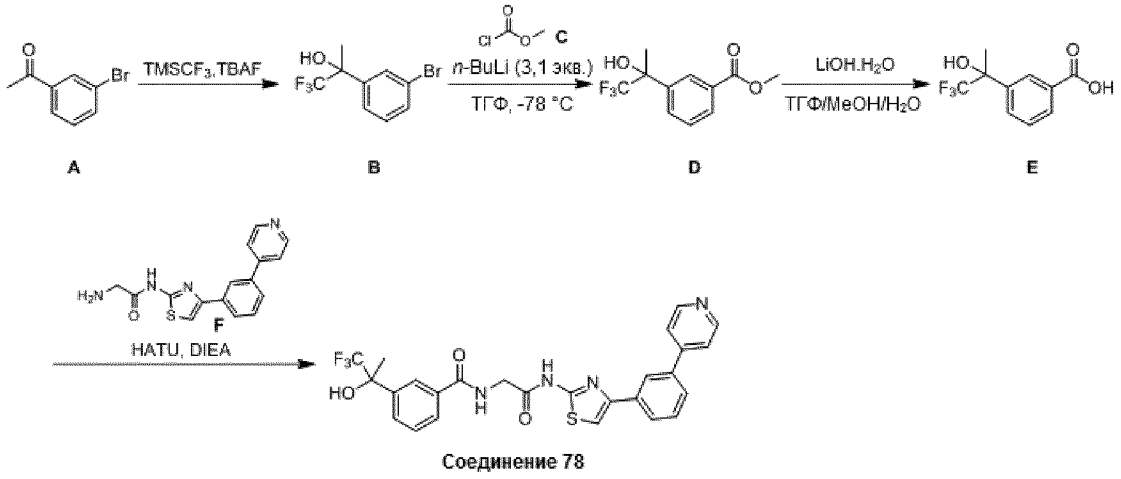


Соединение 77

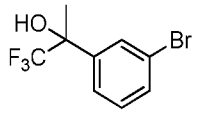
В смесь промежуточного соединения B (45 мг, 249,72 мкмоль), 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (86,61 мг, 249,72 мкмоль, соль HCl), DIEA (161,37 мг, 1,25 ммоль, 217,49 мкл) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (104,45 мг, 274,69 мкмоль) и затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ

(условие с ТФК, колонка: Phenomenex luna C18, 250 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-ACN]; B%: 22%-39%, 7 мин) и лиофилизировали с получением соединения 77 (27,71 мг, 47,24 мкмоль, выход 18,92%, соль ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 473,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,47 (с, 1H), 8,92-8,84 (м, 3H), 8,40 (с, 1H), 8,12-8,08 (м, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 4,21 (д, J = 6 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H) м.д.

Пример 85. Получение N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензамида (соединение 78)



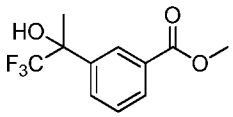
Стадия 1: Получение 2-(3-бромфенил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (промежуточное соединение B)



B

К смеси 1-(3-бромфенил)этанона (1 г, 5,02 ммоль, 662,25 мкл) и TMS-CF_3 (857,26 мг, 6,03 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (1 M, 100,48 мкл) при 0 °C в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь 1 н. раствором HCl (10 мл). Затем добавляли воду (30 мл) и EtOAc (30 мл). Разделяли два слоя и экстрагировали водный слой EtOAc (30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:EtOAc = 80:1-30:1) и концентрировали с получением промежуточного соединения B (650 мг, 2,42 ммоль, выход 8,09%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,75 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 2,57 (с, 1H), 1,77-1,76 (м, 3H) м.д.

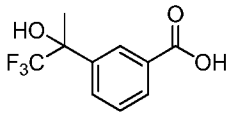
Стадия 2: Получение метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензоата (промежуточное соединение D)



D

К раствору промежуточного соединения B (100 мг, 371,67 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли n-BuLi (2,5 M, 460,87 мкл) при -78 °C в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при -78 °C в течение 30 минут. Затем добавляли метилкарбонохлоридат (38,63 мг, 408,83 мкмоль, 31,67 мкл) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут. Гасили смесь водой (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условие с FA). Экстрагировали элюент EtOAc (40 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения E (28 мг, 112,81 мкмоль, выход 30,35%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 249,0.

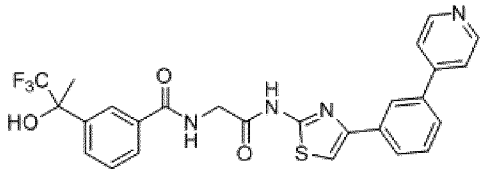
Стадия 3: Получение 3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение E)



E

К смеси промежуточного соединения E (28 мг, 112,81 мкмоль) в ТГФ (0,4 мл), MeOH (0,4 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (14,20 мг, 338,44 мкмоль) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 3 часов. Доводили смесь до pH ~ 5 с помощью 1 н. HCl и разбавляли водой (10 мл). Затем экстрагировали смесь EtOAc (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения E (24 мг, 102,49 мкмоль, выход 90,85%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 235,0.

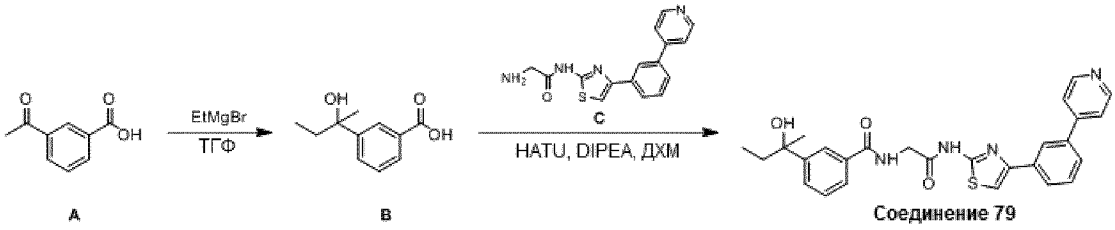
Стадия 4: Получение N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензамида (соединение 78)



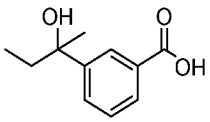
Соединение 78

К смеси 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (34,07 мг, 98,22 мкмоль, соль HCl) и промежуточного соединения E (23 мг, 98,22 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли EDCI (28,24 мг, 147,33 мкмоль), HOBt (19,91 мг, 147,33 мкмоль) и DIEA (50,78 мг, 392,87 мкмоль, 68,43 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18, 150x25x10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 мин) и лиофилизировали с получением соединения 78 (11,10 мг, 17,33 мкмоль, выход 17,64%, соль ТФК) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 527,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,48 (с, 1H), 9,02-9,00 (м, 1H), 8,85-8,81 (м, 2H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,13-8,07 (м, 4H), 7,92-7,85 (м, 3H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,73 (с, 3H) м.д.

Пример 86. Получение 3-(2-гидроксибутан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 79)



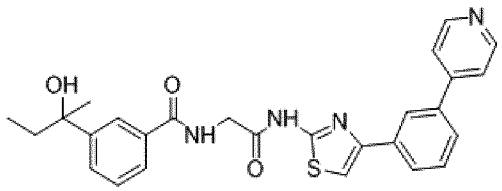
Стадия 1: Получение 2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамида (промежуточное соединение B)



B

К раствору 3-ацетилбензойной кислоты (100 мг, 609,17 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли EtMgBr (3 M, 1,02 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь добавлением воды (20 мл) при 0 °C и затем экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Отбрасывали органический слой, а водный слой доводили до pH = 4 с помощью 2 M HCl и затем экстрагировали смесь ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения B (85 мг, 437,63 мкмоль, выход 71,84%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,79 (с, 1H), 8,03-8,02 (м, 1H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 4,94 (с, 1H), 1,70-1,65 (м, 2H), 1,42 (с, 3H), 0,68-0,65 (м, 3H) м.д.

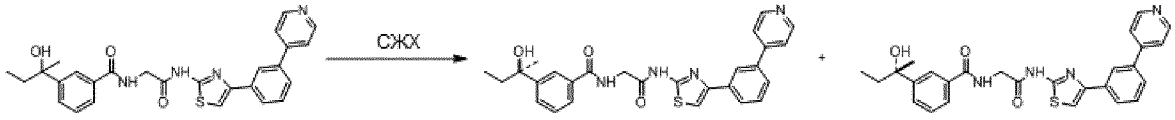
Стадия 2: Получение 3-(2-гидроксибутан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 79)



Соединение 79

К раствору промежуточного соединения B (40 мг, 205,94 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (63,92 мг, 184,29 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (79,85 мг, 617,83 мкмоль, 107,62 мкл) и затем добавляли HATU (117,46 мг, 308,92 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления ДХМ. Неочищенный продукт растирали с MeOH с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA) и лиофилизировали с получением соединения 79 (30 мг, 56,33 мкмоль, выход 27,35%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 487,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,44 (с, 1H), 8,89-8,87 (м, 1H) 8,68-8,66 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76-7,72 (м, 4H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,43-7,40 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,20 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 0,71-0,67 (м, 3H) м.д.

Пример 87. Получение (R)-3-(2-гидроксибутан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 80) и (S)-3-(2-гидроксибутан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 81)



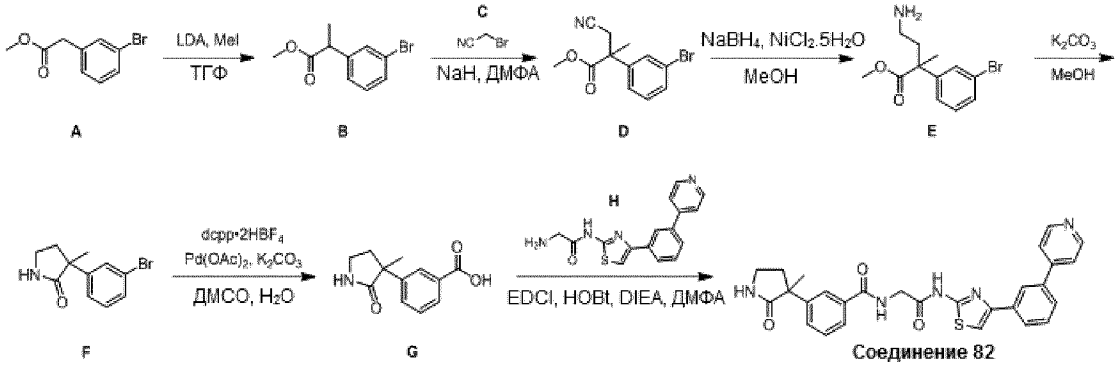
A Соединение 80 Соединение 81

3-(1-Гидрокси-1-метилпропил)-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамид (40 мг, 82,21 мкмоль) разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O MEOH]; B%: 55%-55%, 3,55 мин; 100 мин) с получением продукта 1 и продукта 2, и затем повторно очищали продукт 1 и продукт 2 препаративной ВЭЖХ (условие с ТФК; колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК)-ACN]; B%: 21%-45%, 8 мин) и обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA), и лиофилизировали с получением соединения 80 (5,14 мг, 10,56 мкмоль, выход 12,85%) в виде белого твердого вещества и соединения 81 (1,35 мг, 2,77 мкмоль, выход 3,37%) в виде белого твердого вещества.

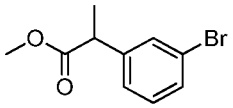
Соединение 80: ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 487,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,90-8,87 (м, 1H) 8,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 4H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,43-7,40 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,74-1,70 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 0,71-0,67 (м, 3H) м.д. СЖХ: IC-3-MeOH+CAN (ДЭА)-40-7мин-3мл-35T.lcm; Rt: 2,757 мин, э.и. % = 100%.

Соединение 81: ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 487,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,87 (с, 1H), 8,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 4H), 7,61-7,57 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,19 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 0,71-0,67 (м, 3H) м.д. СЖХ: IC-3-MeOH+CAN (ДЭА)-40-7мин-3мл-35T.lcm; Rt: 3,383 мин, э.и. % = 100%.

Пример 88. Получение 3-(3-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 82)



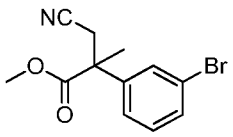
Стадия 1: Получение метил-2-(3-бромфенил)пропаноата (промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-2-(3-бромфенил)ацетата (5 г, 21,83 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LDA (2 M, 10,91 мл) при -60 °C. Затем перемешивали смесь при -60 °C в течение 1 часа. Затем к полученной смеси добавляли MeI (2,79 г, 19,64 ммоль, 1,22 мл) при -60 °C и затем перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 2), промывали органический слой насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА = от 100:1 до 10:1) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения B (4,5 г, 18,01 ммоль, выход 82,52%, чистота 97,3%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[^{79}BrM+H]^+$ = 242,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,38 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,18 - 7,09 (м, 2H), 3,64 - 3,57 (м, 4H), 1,42 (д, J = 7,2 Гц, 3H) м.д.

Стадия 2: Получение метил-2-(3-бромфенил)-3-циано-2-метилпропаноата (промежуточное соединение D)

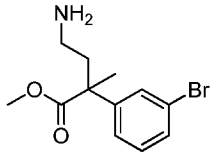


D

К раствору промежуточного соединения B (2,5 г, 10,28 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaH (822,64 мг, 20,57 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Затем перемешивали смесь при 25 °C в течение

1 часа. Затем к полученной смеси добавляли 2-бромацетонитрил-(2,47 г, 20,57 ммоль, 1,37 мл) и перемешивали раствор при 25 °C в течение 1 часа. The Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой колоночной хроматографией (FA) с получением промежуточного соединения D (600 мг, 1,92 ммоль, выход 18,69%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [^{79}BrM+H]$^+$ = 282,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,19 - 7,14 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,03 - 2,90 (м, 1H), 2,86 -2,77 (м, 1H), 1,74 (с, 3H) м.д.

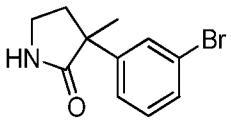
Стадия 3: Получение метил-4-амино-2-(3-бромфенил)-2-метилбутаноата (промежуточное соединение E)



E

К раствору промежуточного соединения D (400 мг, 1,42 ммоль), $NiCl_2$•$6H_2O$ (842,48 мг, 3,54 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (536,38 мг, 14,18 ммоль) при 0 °C. Затем перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой колоночной хроматографией (FA), доводили элюат до pH 8 и затем экстрагировали ЭА (100 мл), концентрировали органический слой в вакууме с получением промежуточного соединения E (150 мг, 263,66 мкмоль, выход 18,60%, чистота 50,3%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [^{81}BrM+H]$^+$ = 288,0.

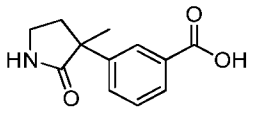
Стадия 4: Получение 3-(3-бромфенил)-3-метилпирролидин-2-она (промежуточное соединение F)



F

К раствору промежуточного соединения E (150 мг, 524,17 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли K_2CO_3 (217,33 мг, 1,57 ммоль). Затем перемешивали смесь при 60 °C в течение 1 часа. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой хроматографией (FA) и лиофилизировали с получением промежуточного соединения F (70 мг, 226,43 мкмоль, выход 43,20%, чистота 82,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z [^{81}BrM+Na]$^+$ = 256,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,51 (м, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 7,17 - 7,12 (м, 1H), 3,37 - 3,19 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,48 (с, 3H) м.д.

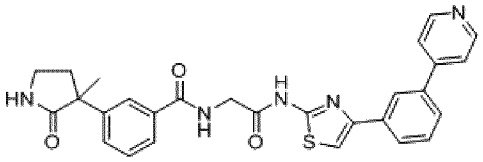
Стадия 5: Получение 3-(3-метил-2-оксопирролидин-3-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение G)



G

К раствору промежуточного соединения F (60 мг, 236,11 мкмоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (14,46 мг, 23,61 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (2,65 мг, 11,81 мкмоль), K_2CO_3 (48,95 мг, 354,16 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляли H_2O (8,51 мг, 472,21 мкмоль, 8,51 мкл). Затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой колоночной хроматографией (FA) с получением промежуточного соединения G (20 мг, 82,56 мкмоль, выход 34,97%, чистота 90,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 220,1.

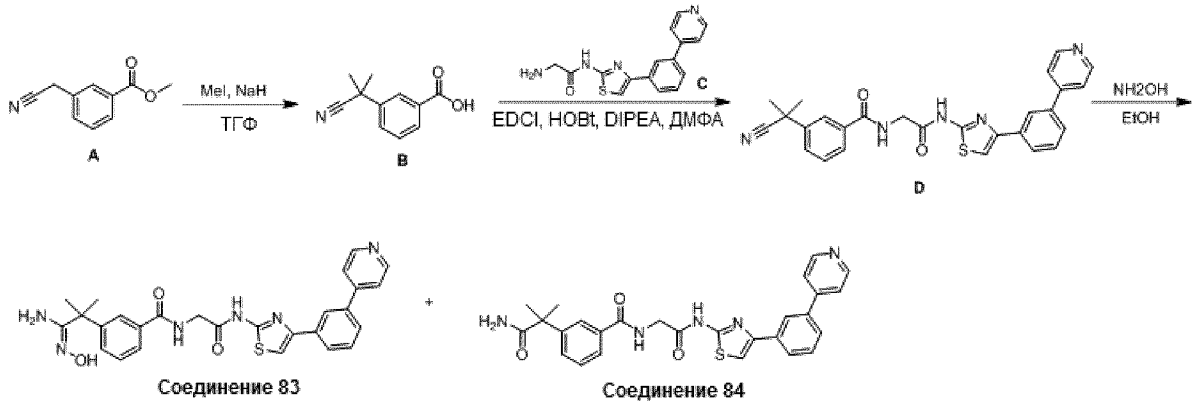
Стадия 6: Получение 3-(3-метил-2-оксопирролидин-3-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 82)



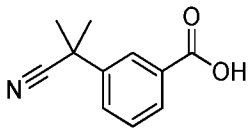
Соединение 82

К раствору промежуточного соединения G (20 мг, 91,23 мкмоль), 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (34,80 мг, 100,35 мкмоль, HCl), EDCI (34,98 мг, 182,45 мкмоль), HOBt (24,65 мг, 182,45 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (58,95 мг, 456,13 мкмоль, 79,45 мкл). Затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой колоночной хроматографией (FA) и лиофилизировали с получением соединения 82 (21,38 мг, 38,34 мкмоль, выход 42,03%, чистота 100%, FA) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 512,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,47 (шир. с, 1H), 8,97 (м, 1H), 8,74 - 8,63 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 - 7,83 (м, 2H), 7,81 - 7,74 (м, 4H), 7,64 - 7,58 (м, 2H), 7,50 - 7,42 (м, 1H), 4,22 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,29 - 3,26 (м, 1H), 3,19 - 3,11 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,25 - 2,14 (м, 1H), 1,45 (с, 3H) м.д.

Пример 89. Получение (E)-3-(1-амино-1-(гидроксиимино)-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 83) и 3-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 84)



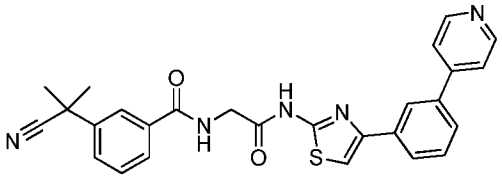
Стадия 1: Получение 3-(1-циано-1-метилэтил)бензойной кислоты (промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-3-(цианометил)бензоата (5 г, 28,54 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaH (3,42 г, 85,62 ммоль, чистота 60%) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли MeI (12,15 г, 85,62 ммоль, 5,33 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь H2O (50 мл) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа, и затем экстрагировали ЭА (50 мл). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 5 с помощью 1 н. HCl, затем экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения B (5 г, 26,43 ммоль, выход 92,59%) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,20 -8,10 (м, 1H), 8,10-8,08 (м, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 6H).

Стадия 2: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (промежуточное соединение D)

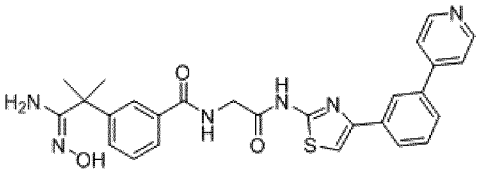


D

К раствору 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (250 мг, 720,81 мкмоль, соль HCl) и промежуточного соединения B (150,02 мг, 792,89 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (207,27 мг, 1,08 ммоль), HOBt (146,09 мг, 1,08 ммоль) и DIPEA (465,78 мг, 3,60 ммоль, 627,74 мкл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли MeOH (2 мл), образовался осадок, и фильтровали смесь. Промывали осадок на фильтре MeOH (2 мл) и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения D (250 мг, 460,99 мкмоль, выход 63,96%) в виде белого твердого

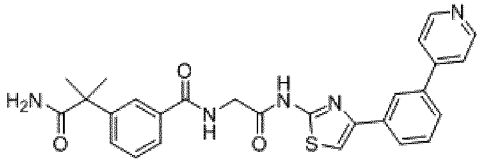
вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 482,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,50 (с, 1H), 9,09-9,07 (м, 1H), 8,73-8,63 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,06-7,99 (м, 2H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79-7,71 (м, 4H), 7,59-7,57 (м, 2H), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,74 (с, 6H) м.д.

Стадия 3: Получение (E)-3-(1-амино-1-(гидроксиимино)-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 83) и 3-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 84)



Соединение 83

+



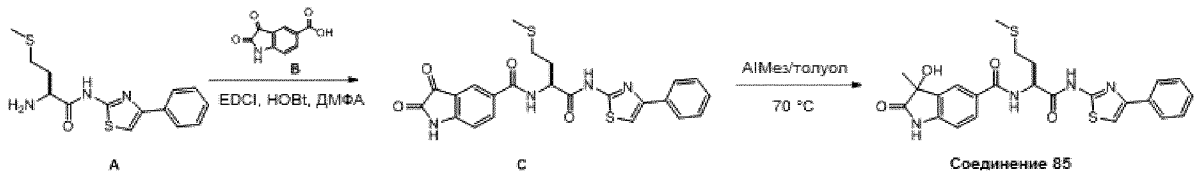
Соединение 84

К раствору промежуточного соединения D (50 мг, 103,83 мкмоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли гидроксиламин (27,44 мг, 415,31 мкмоль, чистота 50%). Перемешивали реакционную смесь при 50 °C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество гидроксиламина (13,72 мг, 415,31 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 50 °C еще 24 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растворяли остаток в ДМСО (1 мл) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (FA), и лиофилизировали с получением соединения 83 (6 мг, 10,50 мкмоль, выход 10,11%, соль FA) в виде белого твердого вещества и соединения 84 (FG-A1541A) (2 мг, 3,30 мкмоль, выход 3,18%, соль FA) в виде белого твердого вещества.

Соединение 83: ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 515,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 9,14 (шир. с, 1H), 8,91-8,89 (м, 1H), 8,71-8,65 (м, 2H), 8,31-8,30 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 5H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,21 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H) м.д.

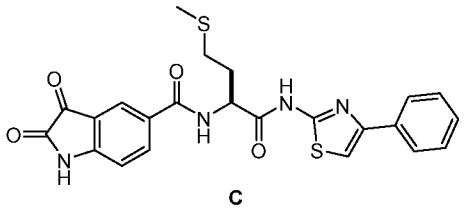
Соединение 84: ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 500,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,93-8,91 (м, 1H), 8,70-8,66 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,31-8,30 (м, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,80-7,72 (м, 5H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 6,91 (шир. д, J = 11,2 Гц, 2H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 1,48 (с, 6H) м.д.

Пример 90. Получение 3-гидрокси-3-метил-N-((S)-4-(метилтио)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамида (соединение 85)



A C Соединение 85

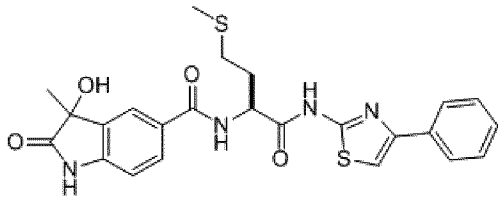
Стадия 1: Получение N-[(1S)-3-метилсульфанил-1-[(4-фенилтиазол-2-ил)карбамоил]пропил]-2,3-диоксоиндолин-5-карбоксамида (промежуточное соединение C)



C

К смеси 2,3-диоксоиндолин-5-карбоновой кислоты (49,89 мг, 261,00 мкмоль), DIPEA (122,66 мг, 949,09 мкмоль, 165,31 мкл), HOBt (48,09 мг, 355,91 мкмоль) и EDCI (68,23 мг, 355,91 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли (S)-2-амино-4-(метилтио)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)бутанамид (100 мг, 237,27 мкмоль), затем перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ : MeOH = от 20:1 до 10:1) и концентрировали с получением промежуточного соединения C (30 мг, 41,83 мкмоль, выход 17,63%) в виде красного твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 481,1.

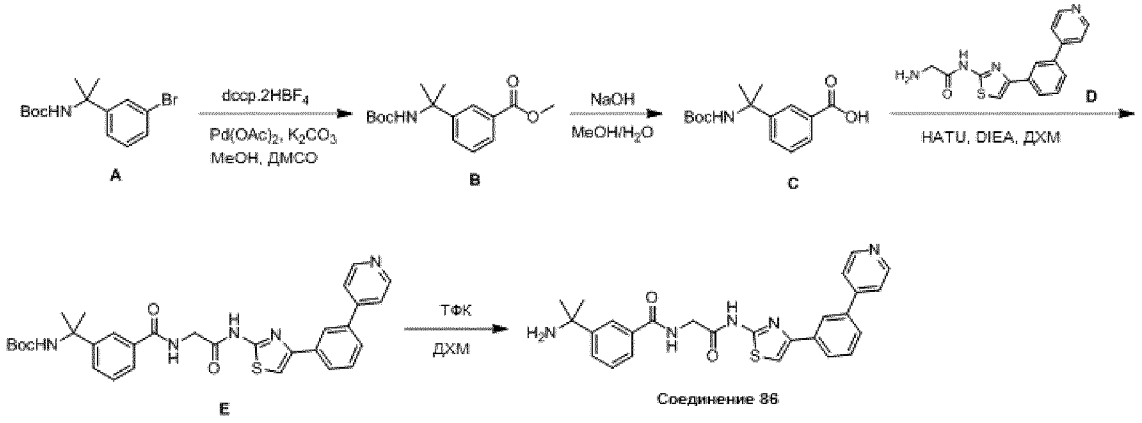
Стадия 2: Получение 3-гидрокси-3-метил-N-((S)-4-(метилтио)-1-оксо-1-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)бутан-2-ил)-2-оксоиндолин-5-карбоксамида (соединение 85)



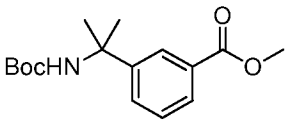
Соединение 85

К смеси промежуточного соединения C (15 мг, 31,21 мкмоль) в толуоле (0,2 мл) добавляли триметилалюминий (2 M, 31,21 мкл) в атмосфере N_2 при 30 °C, затем перемешивали реакционную смесь при 70 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь добавлением H_2O (30,0 мл), затем экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150x25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония, об./об.)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 мин) и лиофилизировали с получением соединения 85 (4,72 мг, 9,50 мкмоль, выход 30,45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 497,2. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 7,96 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 3H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 2,71-2,64 (м, 2H), 2,30-2,22 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,55 (д, J = 2,4 Гц, 3H) м.д.

Пример 91. Получение 3-(2-аминопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 86)



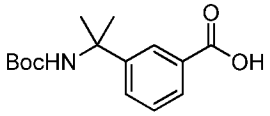
Стадия 1: Получение метил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)бензоата (промежуточное соединение B)



B

Смесь трет-бутил-N-[1-(3-бромфенил)-1-метилэтил]карбамата (1 г, 3,18 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (35,72 мг, 159,13 мкмоль), K_2CO_3 (659,76 мг, 4,77 ммоль), MeOH (203,95 мг, 6,37 ммоль, 257,57 мкл) и дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (97,43 мг, 159,13 мкмоль) в ДМСО (10 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа)). Выливали реакционную смесь в воду (20 мл), экстрагировали раствор ЭА (20 мл x 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Очищали фильтрат обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (5 мл), объединенный органический слой промывали (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением промежуточного соединения B (400 мг, 1,36 ммоль, выход 42,77%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H-56]^+$ = 238,2.

Стадия 2: Получение 3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение C)

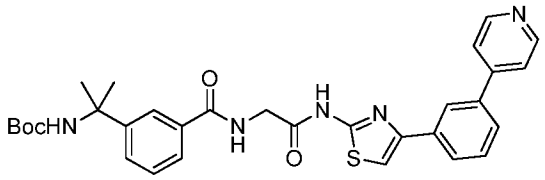


C

К раствору промежуточного соединения B (150 мг, 511,32 мкмоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (30,68 мг, 766,98 мкмоль), перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 1 часа. Доводили реакционную смесь до pH = 6 с помощью 1 н. раствора HCl, экстрагировали раствор ЭА (5 мл x 3), объединенный органический слой промывали насыщенным

солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением промежуточного соединения C (140 мг, 488,67 мкмоль, выход 95,57%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+Na]^+$ = 302,2.

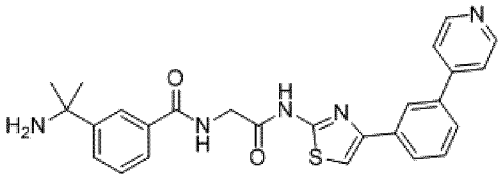
Стадия 3: Получение трет-бутил-(2-(3-((2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)фенил)пропан-2-ил)карбамата (промежуточное соединение E)



E

К раствору промежуточного соединения C (140 мг, 501,20 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в примере 3) (86,92 мг, 250,60 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (114,34 мг, 300,72 мкмоль) и DIEA (161,94 мг, 1,25 ммоль, 218,25 мкл), перемешивали смесь при 30 °C в течение 1,5 часа. Экстрагировали реакционную смесь ЭА (5 мл x 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением промежуточного соединения E (140 мг, 210,14 мкмоль, выход 83,86%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 572,3.

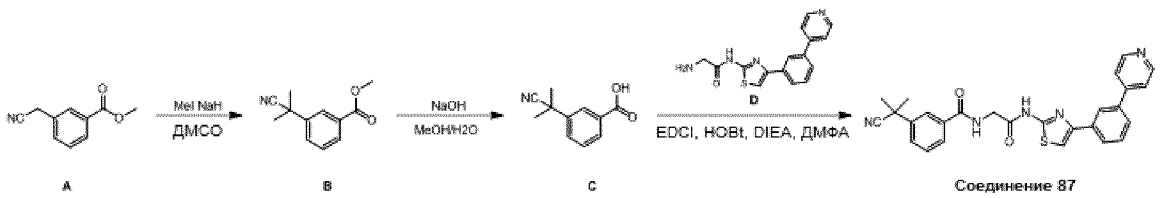
Стадия 4: Получение 3-(2-аминопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 86)



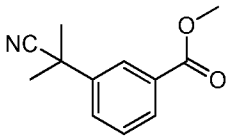
Соединение 86

Смесь промежуточного соединения E (130 мг, 195,13 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (2 мл) перемешивали при 30 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150x25x10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; B%: 4%-34%, 10 мин) и лиофилизировали с получением соединения 86 (18,47 мг, 35,68 мкмоль, выход 18,29%, соль FA) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 472,3. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 9,01-9,00 (м, 1H), 8,67-8,66 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 8,08 (шир. с, 1H), 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82-7,71 (м, 6H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 4,21 (шир. д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,51-1,47 (м, 6H) м.д.

Пример 92. Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 87)



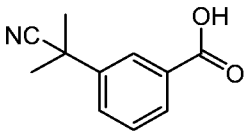
Стадия 1: Получение метил-3-(2-цианопропан-2-ил)бензоата (промежуточное соединение B)



B

К раствору метил-3-(цианометил)бензоата (1 г, 5,71 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли NaH (570,83 мг, 14,27 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли MeI (2,03 г, 14,27 ммоль, 888,41 мкл). Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1,5 часа. Выливали реакционную смесь в воду (50 мл), затем экстрагировали ЭА (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир, 40 мл/мин) и концентрировали с получением промежуточного соединения B (900 мг, 3,85 ммоль, выход 67,49%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 204,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,14-8,10 (м, 1H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,49-7,47 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 1,77 (с, 6H) м.д.

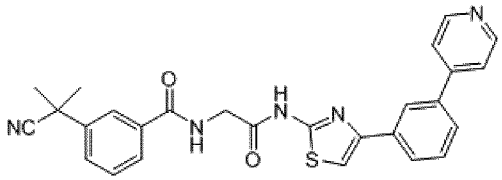
Стадия 2: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение C)



C

К раствору промежуточного соединения B (100 мг, 492,04 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли H_2O (0,5 мл), EtOH (0,5 мл) и NaOH (39,36 мг, 984,07 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл), затем промывали ЭА (10 мл x 1). Подкисляли водную фазу с помощью 1 M HCl до pH = 3, затем экстрагировали ЭА (10 мл×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения C (60 мг, 251,40 мкмоль, выход 51,09%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 190,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 8,07-8,06 (м, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 1,71 (с, 6H) м.д.

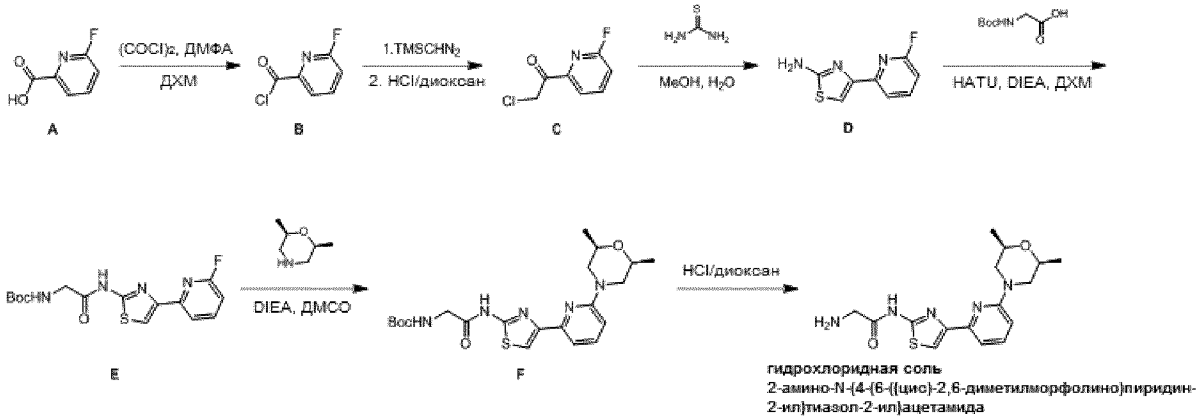
Стадия 3: Получение 3-(2-цианопропан-2-ил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамида (соединение 87)



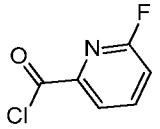
Соединение 87

К раствору промежуточного соединения C (60 мг, 251,40 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли EDCI (60,24 мг, 314,25 мкмоль), HOBt (42,46 мг, 314,25 мкмоль), DIPEA (81,23 мг, 628,51 мкмоль, 109,47 мкл) и 2-амино-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]ацетамид (полученный способом, описанным в примере 3) (72,66 мг, 209,50 мкмоль, соль HCl). Перемешивали реакционную смесь при 30 °C в течение 17 часов. Растирали реакционную смесь с водой (10 мл). Фильтровали суспензию с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в ДМСО (2 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (FA), и лиофилизировали с получением соединения 87 (30,23 мг, 56,48 мкмоль, выход 26,96%, соль FA) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 482,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 12,31 (шир. с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,56 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,10 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,81 (шир. с, 4H), 3,16 (шир. с, 4H) м.д.

Пример 93. Получение гидрохлоридной соли 2-амино-N-(4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)ацетамида



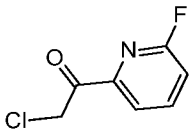
Стадия 1: Получение 6-фторпиридин-2-карбонилхлорида



B

К смеси 6-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (24 г, 170,09 ммоль) и ДМФА (124,32 мг, 1,70 ммоль, 130,86 мкл) в ДХМ (240 мл) добавляли $(COCl)_2$ (107,95 г, 850,46 ммоль, 74,45 мл) при 0 °C, затем перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением промежуточного соединения B (27 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

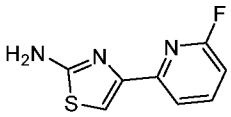
Стадия 2: Получение 2-хлор-1-(6-фтор-2-пиридил)этанона



C

К смеси промежуточного соединения B (27 г, 169,23 ммоль) в диоксане (300 мл) по каплям добавляли $TMSCHN_2$ (2 M, 169,23 мл) при 0 °C, затем перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 10 часов. Гасили реакционную смесь, используя HCl/диоксан (4 M, 300 мл), и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка, остаток разбавляли $NaHCO_3$ (450 мл), экстрагировали ЭА (300 мл*3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл * 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения C (29 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 174,1.

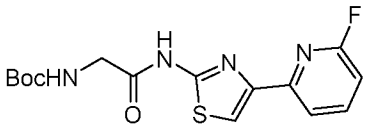
Стадия 3: Получение 4-(6-фтор-2-пиридил)тиазол-2-амина



D

Смесь промежуточного соединения C (29 г, 167,08 ммоль), тиомочевины (12,72 г, 167,08 ммоль) в MeOH (250 мл) и H2O (250 мл) перемешивали при 25 °C в течение 10 часов. Разбавляли смесь $NaHCO_3$ (100 мл), затем концентрировали под вакуумом для удаления MeOH, затем фильтровали с получением неочищенного продукта. Остаток растирали с ПЭ (100 мл) при 25 °C в течение 10 мин, фильтровали и сушили твердое вещество в вакууме с получением промежуточного соединения D (27 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 195,8.

Стадия 4: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-(6-фтор-2-пиридил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата

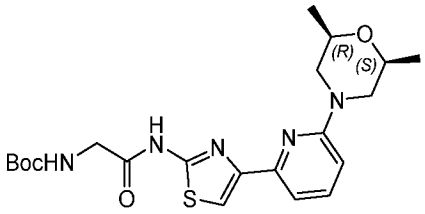


E

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (26,92 г, 153,68 ммоль), HATU (58,43 г, 153,68 ммоль) и DIEA (66,20 г, 512,25 ммоль, 89,23 мл) в ДХМ (250 мл) добавляли промежуточное соединение D (25 г, 128,06 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл * 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл * 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с MeOH (50 мл)

при 25 °C в течение 15 мин, затем фильтровали с получением осадка на фильтре, промывали осадок на фильтре МТБЭ (50 мл*2), сушили в вакууме с получением промежуточного соединения E (25 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 352,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 (с, 1H), 8,10 - 8,04 (м, 1H), 7,85 - 7,82 (м, 2H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 3,88 - 3,81 (м, 2H), 1,39 (с, 8H) м.д.

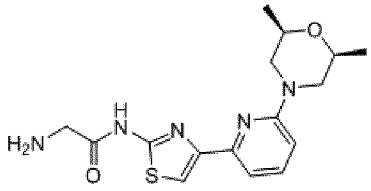
Стадия 5: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата



F

К раствору (цис)-2,6-диметилморфолина (16,34 г, 141,89 ммоль), DIEA (11,00 г, 85,13 ммоль, 14,83 мл) в ДМСО (200 мл) добавляли промежуточное соединение E (10 г, 28,38 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 120 °C в течение 2 часов в закрытой пробирке. Концентрировали реакционную смесь под вакуумом, затем разбавляли водой (600 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл * 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 1/1), концентрировали требуемую фракцию под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MeOH (30 мл) при 25 °C в течение 15 мин, фильтровали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения F (6,4 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 448,1.

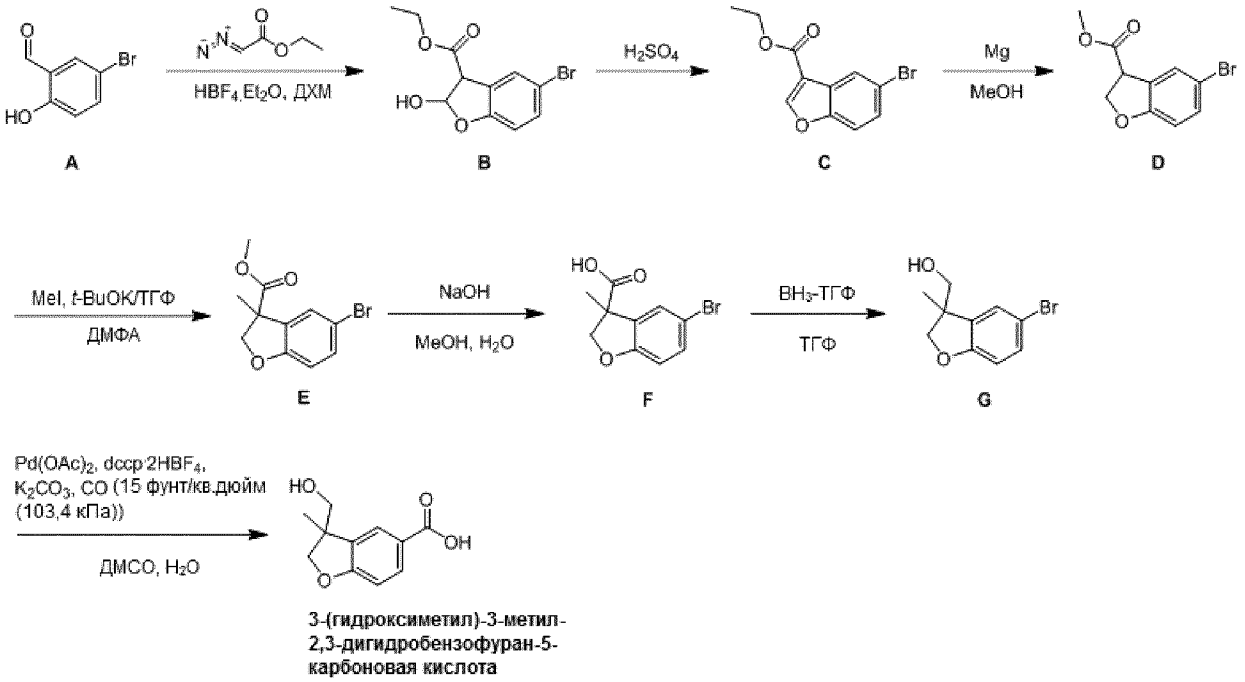
Стадия 6: Получение гидрохлоридной соли 2-амино-N-[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]ацетамида



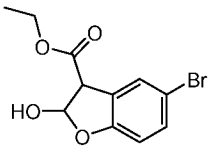
гидрохлоридная соль 2-амино-N-(4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил) ацетамида

Раствор промежуточного соединения F (3,6 г, 8,04 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M, 72,00 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь под вакуумом с получением остатка в виде неочищенного продукта и растирали неочищенный продукт с МТБЭ (100 мл) при 25 °C в течение 15 мин, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, неочищенное, соль HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 348,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,17 (с, 1H), 8,11 - 8,07 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,08 (д, J = 8,8 Гц, 4H), 3,85 - 3,81 (м, 2H), 2,98 - 2,92 (м, 2H), 1,30 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

Пример 94. Получение 3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты



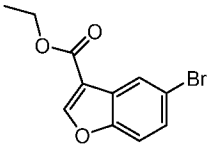
Стадия 1: Получение этил-5-бром-2-гидрокси-2,3-дигидробензофуран-3-карбоксилата



B

К раствору 5-бром-2-гидроксибензальдегида (10 г, 49,75 ммоль) и гидрофторида этоксиэтан-трифторборана (805,57 мг, 4,97 ммоль, 682,69 мкл) в ДХМ (25 мл) добавляли этил-2-диазоацетат (9,08 г, 79,60 ммоль) в ДХМ (25 мл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения B** (15 г, неочищенное) в виде коричневой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение этил-5-бромбензофуран-3-карбоксилат

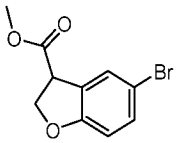


C

Смесь **промежуточного соединения B** (15 г, 52,25 ммоль) в H_2SO_4 (67,97 г, 679,19 ммоль, 36,94 мл, чистота 98%) перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (200 мл) и нейтрализовали твердым Na_2CO_3 (50 г). Затем фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (0,1% FA) и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения C** (5,5 г, выход 39%) в виде светло-желтого твердого

вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,82 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,57 (м, 1H), 4,38 - 4,32 (м, 2H), 1,36 - 1,32 (м, 3H) м.д.

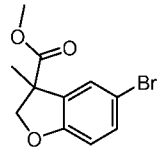
Стадия 3: Получение метил-5-бром-2,3-дигидробензофуран-3-карбоксилата



D

К раствору **промежуточного соединения C** (5 г, 18,58 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли Mg (2,38 г, 97,92 ммоль) при 20 °C. Перемешивали смесь при 30 °C в течение 4 часов. Гасили реакционную смесь 1 н. раствором HCl (50 мл), затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл * 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (0,1% FA) и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения D** (3 г, выход 63%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [81BrM+H]+ = 259,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,46 - 7,45 (м, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 1H), 6,81 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,80 - 4,69 (м, 2H), 4,56 - 4,52 (м, 1H), 3,72 (с, 3H) м.д.

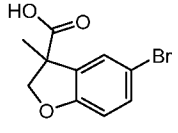
Стадия 4: Получение метил-5-бром-3-метил-2H-бензофуран-3-карбоксилата



E

К раствору **промежуточного соединения D** (2500 мг, 9,72 ммоль) и MeI (1,38 г, 9,72 ммоль, 605,40 мкл) в ДМФА (45 мл) добавляли *t*-BuOK (1 М, 14,59 мл) в атмосфере N_2 при 0 °C, затем перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь добавлением 1 н. HCl (30 мл) и затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (100 мл * 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали реакционную смесь колоночной хроматографией (SiO2, ПЭ/ЭА = 6:1) и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения E** (800 мг, выход 28%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [BrM+H]+ = 271,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,72 (м, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 1H), 6,70 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,07 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,27 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 1,61 (с, 3H) м.д.

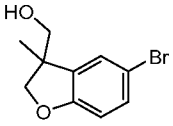
Стадия 5: Получение 5-бром-3-метил-2H-бензофуран-3-карбоновой кислоты



F

К раствору **промежуточного соединения E** (800 мг, 2,95 ммоль) в MeOH (8 мл) и воде (8 мл) добавляли NaOH (236,07 мг, 5,90 ммоль). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления MeOH. Затем разбавляли остаток водой (30 мл) и подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 4,0, затем экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Использовали остаток на следующей стадии без дополнительной очистки. Получали **промежуточное соединение F** (800 мг, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 6,71 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,05 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H) м.д.

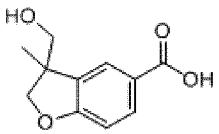
Стадия 6: Получение (5-бром-3-метил-2H-бензофуран-3-ил)метанола



G

К раствору **промежуточного соединения F** (800 мг, 3,11 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли BH_3-ТГФ (1 М, 4,67 мл) при 0 °C в атмосфере N_2, затем перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в 1 н. HCl (20 мл) и разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл * 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения G** (740 мг, выход 98%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z: [81BrM+H]+ = 245,0.

Стадия 7: Получение 3-(гидроксиметил)-3-метил-2H-бензофуран-5-карбоновой кислоты

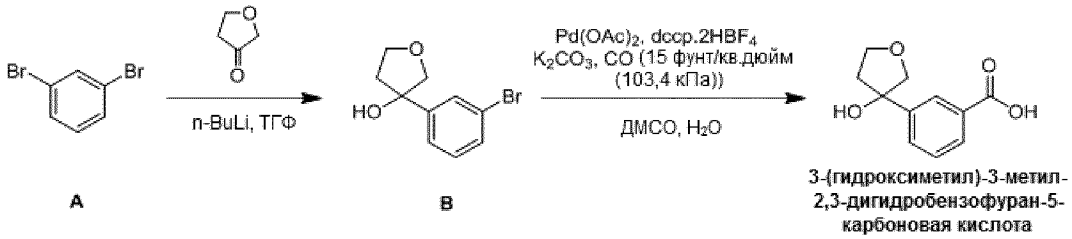


3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновая кислота

К раствору **промежуточного соединения G** (740 мг, 3,04 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (34,17 мг, 152,20 мкмоль) и дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (186,38 мг, 304,41 мкмоль) в ДМСО (15 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2CO_3 (631,06 мг, 4,57 ммоль) и перемешивали при 100 °C в течение 4 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали МТБЭ (100 мл * 2). Подкисляли водную фазу 1 н. раствором HCl до pH 4,0 и экстрагировали EtOAc (100 мл * 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **3-(гидроксиметил)-3-метил-2H-бензофуран-5-карбоновой кислоты** (500 мг, неочищенная) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС

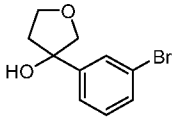
(ИЭР) m/z: [M+H]+ = 209,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1H), 7,77 - 7,74 (м, 2H), 6,81 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,05 - 5,02 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,19 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,47 - 3,42 (м, 2H), 2,54 (с, 1H), 1,28 (с, 3H) м.д.

Пример 95. Получение 3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты



A B 3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновая кислота

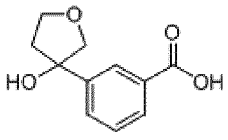
Стадия 1: Получение 3-(3-бромфенил)тетрагидрофуран-3-ола



B

В раствор 1,3-дибромбензола (4 г, 16,96 ммоль, 2,04 мл) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 6,78 мл) при -70 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут и затем по каплям добавляли раствор тетрагидрофуран-3-она (1,46 г, 16,96 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -70 °C. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл). Экстрагировали раствор ЭА (30 мл*3), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = 5:1, Rf = 0,3, SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1). Концентрировали раствор в вакууме с получением **промежуточного соединения B** (4 г, выход 73%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [81BrM-18]+ = 227,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,69 - 7,68 (м, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 2H), 7,35 - 7,28 (м, 1H), 5,55 - 5,38 (м, 1H), 4,01 - 3,97 (м, 2H), 3,81 - 3,70 (м, 2H), 2,27 - 2,20 (м, 1H), 2,13 - 2,08 (м, 1H) м.д.

Стадия 2: Получение 3-(3-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты

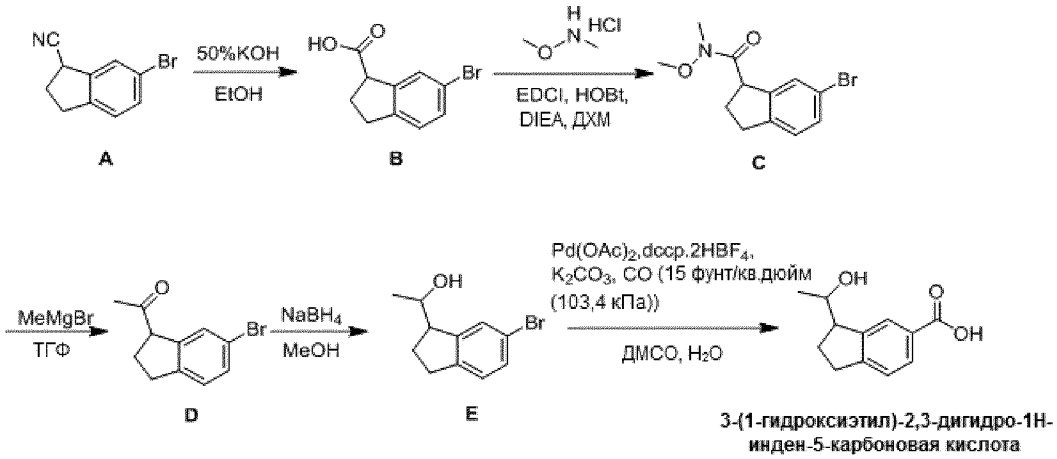


3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновая кислота

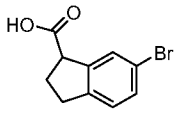
К раствору **промежуточного соединения B** (300 мг, 1,23 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (75,56 мг, 123,41 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (27,71 мг, 123,41 мкмоль), K_2CO_3 (255,84 мг, 1,85 ммоль), H_2O (44,46 мг, 2,47 ммоль, 44,46 мкл) в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Перемешивали смесь при

100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Разбавляли реакционную смесь MeOH (3 мл). Фильтровали смесь и промывали MeOH (3 мл*3), и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (20 мл*3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты** (100 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-17]+ = 191,1.

Пример 96. Получение 3-(1-гидроксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты



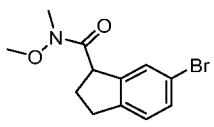
Стадия 1: Получение 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоновой кислоты



B

К раствору 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила (1 г, 4,50 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли KOH (20 г, 178,24 ммоль, 20 мл, чистота 50%), перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь с получением раствора, экстрагировали раствор МТБЭ (100 мл), доводили водную фазу до pH = 3 с помощью 1 н. HCl, экстрагировали раствор ЭА (100 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения B** (1,09 г, выход 100%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,12 - 11,89 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38 - 7,35 (м, 1H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,03 - 3,99 (м, 1H), 2,91 - 2,79 (м, 2H), 2,28 - 2,22 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 6-бром-N-метокси-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамида

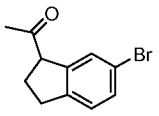


C

К раствору **промежуточного соединения B** (1,09 г, 4,52 ммоль) и N-метоксиметанамина (485,13 мг, 4,97 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли EDCI (1,04 г, 5,43 ммоль), HOBt (733,12 мг, 5,43

ммоль) и DIEA (2,92 г, 22,61 ммоль, 3,94 мл), перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (20 мл *3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения C** (900 мг, выход 70%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 283,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,38 (с, 1H), 7,31 -7,29 (м, 1H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,46 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 3,16 - 3,02 (м, 1H), 2,90 - 2,88 (м, 1H), 2,46 - 2,25 (м, 2H) м.д.

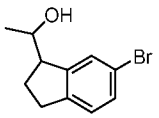
Стадия 3: Получение 1-(6-броминдан-1-ил)этанона



D

К раствору **промежуточного соединения C** (800 мг, 2,82 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 1,13 мл) при 0 °C, перемешивали смесь при 30 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в NH_4Cl (10 мл), экстрагировали раствор ЭА (10 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения D** (600 мг, выход 89%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 239,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,41 (с, 1H), 7,34 - 7,32 (м, 1H), 7,13 - 7,11 (м, 1H), 4,09 - 4,05 (м, 1H), 3,05 - 2,92 (м, 1H), 2,90 - 2,83 (м, 1H), 2,37 - 2,32 (м, 2H), 2,21 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение 1-(6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)этанола

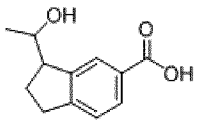


E

К раствору **промежуточного соединения D** (600 мг, 2,51 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли $NaBH_4$ (189,87 мг, 5,02 ммоль) при 0 °C, перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в NH_4Cl (10 мл), экстрагировали раствор ЭА (10 мл), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток объединяли с еще одной партией. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (20 мл *3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения E** (380 мг, 1,58 ммоль, выход 62,80%, чистота Н/Д) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-17]+ = 223,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,57 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 4,25 - 3,89 (м, 1H), 3,25 - 3,14 (м, 1H), 2,95 - 2,76 (м, 2H), 2,25 - 1,85 (м, 2H), 1,95 - 1,84 (м, 1H), 1,26 - 1,22 (м, 3H) м.д.

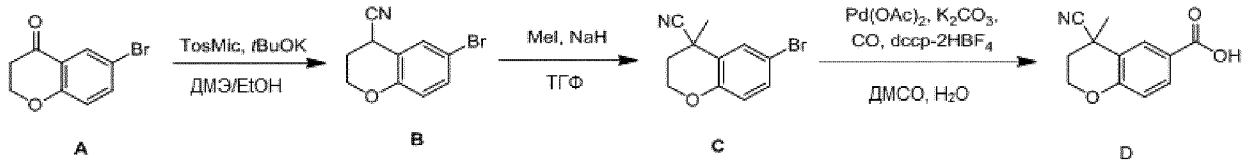
Стадия 5: Получение 3-(1-гидроксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоновой кислоты



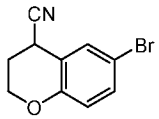
3-(1-гидроксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоновая кислота

К раствору **промежуточного соединения Е** (300 мг, 1,24 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (76,18 мг, 124,42 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (27,93 мг, 124,42 мкмоль), K_2CO_3 (343,90 мг, 2,49 ммоль) и H_2O (2,24 мг, 124,42 мкмоль, 2,24 мкл), перемешивали смесь при 100 °С в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением раствора. Очищали раствор обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (10 мл *3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **3-(1-гидроксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоновой кислоты** (50 мг, выход 19%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-17]+ = 189,2.

Пример 97. Получение 4-циано-4-метилхроман-6-карбоновой кислоты



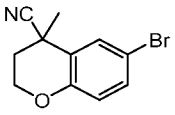
Стадия 1: Получение 6-бромхроман-4-карбонитрила



B

К раствору 6-бромхроман-4-она (50 г, 220,21 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (64,49 г, 330,32 ммоль) в ДМЭ (2500 мл) и EtOH (100 мл) добавляли *t*BuOK (54,36 г, 484,47 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (2 л) и доводили до pH = 6~7 с помощью NH4Cl (56,9 г, 1,1 экв. относительно *t*BuOK). Концентрировали смесь в вакууме для удаления ДМЭ и EtOH. Водную фазу экстрагировали ЭА (1,5 л *2). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ~ПЭ/ЭА = 20/1), требуемое пятно собирали при ПЭ/ЭА = 35/1. Концентрировали требуемую фракцию в вакууме. Остаток, объединенный с еще одной партией, растирали с МТБЭ (150 мл). Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения В** (40 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,43 - 7,42 (м, 1H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,30 (м, 1H), 4,26 - 4,21 (м, 1H), 4,01 - 3,98 (м, 1H), 2,35 - 2,31 (м, 2H) м.д.

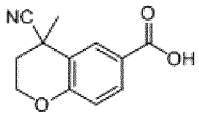
Стадия 2: Получение 6-бром-4-метилхроман-4-карбонитрила



C

К раствору **промежуточного соединения B** (25 г, 105,01 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляли NaH (8,40 г, 210,01 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли MeI (74,52 г, 525,03 ммоль, 32,69 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водным раствором NH_4Cl (800 мл), экстрагировали ЭА (800 мл*3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 1:0 до 5:1), требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения C** (18 г, выход 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,69 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,38 (м, 1H), 6,83 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,33 - 4,25 (м, 1H), 4,24 - 4,15 (м, 1H), 2,41 - 2,35 (м, 1H), 2,17 - 2,11 (м, 1H), 1,75 (с, 3H) м.д.

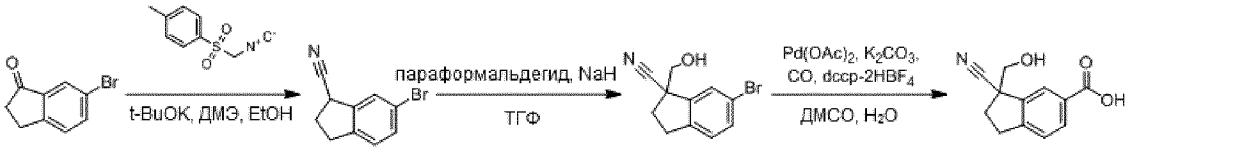
Стадия 3: Получение 4-циано-4-метилхроман-6-карбоновой кислоты



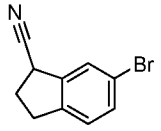
4-циано-4-метилхроман-6-карбоновая кислота

Смесь **промежуточного соединения C** (8,5 г, 33,72 ммоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (2,06 г, 3,37 ммоль), K_2CO_3 (6,99 г, 50,57 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (756,95 мг, 3,37 ммоль) и H2O (1,22 г, 67,43 ммоль, 1,22 мл) в ДМСО (85 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 14 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Объединяли реакционную смесь с еще одной партией, фильтровали для удаления черного твердого вещества и затем разбавляли водой (60 мл), экстрагировали ЭА (60 мл*2). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 4 водным раствором HCl, образовался густой осадок, фильтровали смесь и сушили твердое вещество в вакууме с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество промывали водой (40 мл*2), фильтровали и сушили в вакууме с получением **4-циано-4-метилхроман-6-карбоновой кислоты** (12 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 218,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,81 - 7,78 (м, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,40 - 4,24 (м, 2H), 2,46 - 2,40 (м, 1H), 2,24 - 2,17 (м, 1H), 1,76 (с, 3H) м.д.

Пример 98. Получение 3-циано-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты



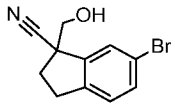
Стадия 1: Получение 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила



B

К раствору 6-броминдан-1-она (50 г, 236,91 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (69,38 г, 355,36 ммоль) в ДМЭ (2500 мл) и EtOH (100 мл) добавляли *t*-BuOK (53,17 г, 473,81 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 16 часов. Реакционная смесь становилась мутной. Реакционную смесь (каждую партию) выливали в воду (2000 мл) и экстрагировали ЭА (2000 мл *2). Объединенный органический слой (содержащий воду) концентрировали в вакууме для удаления ДМЭ и EtOH. Затем разбавляли ЭА (500 мл), промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (1000 г силикагеля №100, ПЭ~ПЭ/ЭА = 20/1, собирали требуемое пятно при ПЭ/ЭА = 30/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме и растирали с МТБЭ (100 мл) с получением **промежуточного соединения B** (58 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,58 (с, 1H), 7,42 - 7,40 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,12 - 4,08 (м, 1H), 3,10 - 3,00 (м, 1H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,65 - 2,55 (м, 1H), 2,43 - 2,37 (м, 1H) м.д.

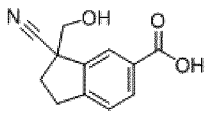
Стадия 2: Получение 6-бром-1-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбонитрила



C

К раствору **промежуточного соединения B** (2 г, 9,01 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (720,46 мг, 18,01 ммоль, чистота 60%) при 0~10 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли параформальдегид (313,62 мг, 10,81 ммоль) при 25 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в насыщенный водный раствор NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл *3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ~ПЭ/ЭА = 3/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения C** (2 г, выход 85%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,62 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,48 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,76 - 5,73 (м, 1H), 3,69 - 3,59 (м, 2H), 2,94 - 2,91 (м, 2H), 2,42 - 2,37 (м, 2H) м.д.

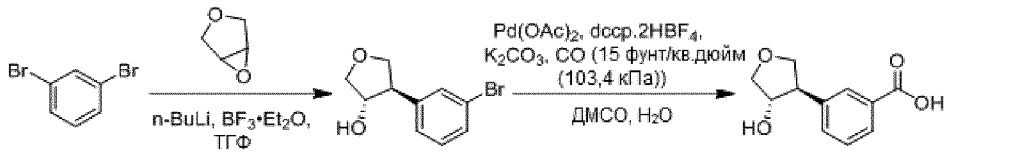
Стадия 3: Получение 3-циано-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоновой кислоты



3-циано-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-карбоновая кислота

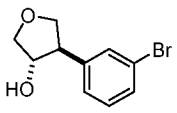
Смесь **промежуточного соединения С** (2 г, 7,93 ммоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (485,71 мг, 793,31 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (178,11 мг, 793,31 мкмоль), K_2CO_3 (3,29 г, 23,80 ммоль) и H_2O (285,91 мг, 15,87 ммоль, 285,91 мкл) в ДМСО (30 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 14 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали реакционную смесь и промывали ЭА (200 мл) и H2O (200 мл). Органический слой отделяли и отбрасывали. Водную фазу доводили до pH = 4 с помощью HCl (2 M) и затем экстрагировали ЭА (150 мл *3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией (FA). Требуемую фракцию концентрировали для удаления MeCN и лиофилизировали с получением **3-циано-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоновой кислоты** (1 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 218,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 14,06 - 12,13 (м, 1H), 7,98 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,91 - 7,88 (м, 1H), 7,43 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,75 - 5,72 (м, 1H), 3,64 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,04 - 3,01 (м, 2H), 2,45 - 2,41 (м, 2H) м.д.

Пример 99. Получение 3-((транс)-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты



A B 3-((транс)-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойная кислота

Стадия 1: Получение транс-4-(3-бромфенил)тетрагидрофуран-3-ола

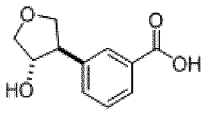


B

К раствору 1,3-дибромбензола (5 г, 21,20 ммоль, 2,55 мл) в ТГФ (50 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 M, 8,48 мл) при -70 °C, перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут, затем к полученному раствору добавляли 3,6-диоксабицикло[3,1,0]гексан (912,33 мг, 10,60 ммоль) и BF_3•Et_2O (3,01 г, 21,20 ммоль, 2,62 мл) при -70 °C, перемешивали смесь при -70 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в NH_4Cl (50 мл), экстрагировали раствор ЭА (50 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали неочищенный продукт

обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (30 мл *3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения B** (1 г, выход 39%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,36 - 7,28 (м, 2H), 7,15 - 7,09 (м, 2H), 4,34 - 4,20 (м, 2H), 4,07 - 4,00 (м, 1H), 3,85 - 3,83 (м, 1H), 3,74 - 3,72 (м, 1H), 3,20 - 3,18 (м, 1H) м.д.

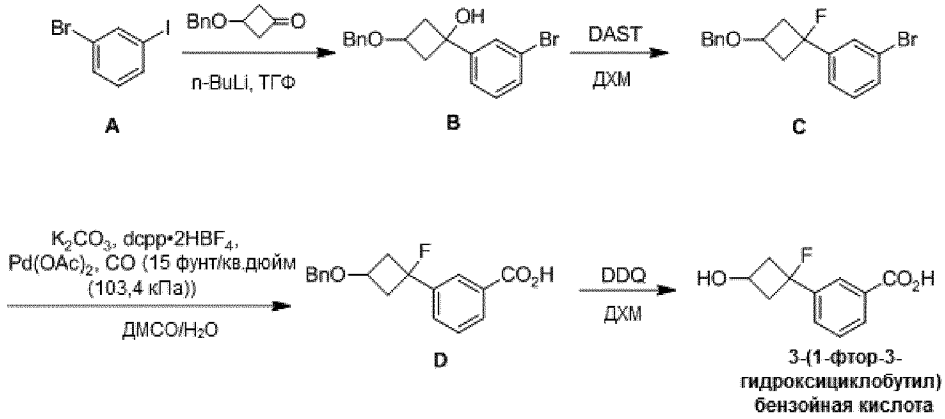
Стадия 2: Получение 3-((транс)-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты



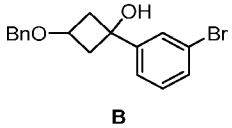
3-((транс)-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойная кислота

К раствору **промежуточного соединения B** (200,00 мг, 822,72 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (25,19 мг, 41,14 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (18,47 мг, 82,27 мкмоль), K_2CO_3 (170,56 мг, 1,23 ммоль) и H_2O (29,64 мг, 1,65 ммоль, 29,64 мкл), перемешивали смесь в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 100 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (5 мл), доводили раствор до pH = 4 с помощью 1 н. HCl, экстрагировали раствор ЭА (5 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (20 мл), объединенный органический слой сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали с получением **3-((транс)-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты** (40 мг, выход 22%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,07 - 7,96 (м, 2H), 7,58 - 7,52 (м, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 1H), 4,46 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,12 (м, 1H), 3,98 (д, *J* = 5,6, 1H), 3,86 (д, *J* = 3,2, 1H), 3,43 - 3,42 (м, 1H) м.д.

Пример 100. Получение 3-(1-фтор-3-гидроксициклобутил)бензойной кислоты



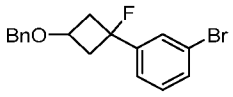
Стадия 1: Получение 3-(бензилокси)-1-(3-бромфенил)циклобутанола



B

К раствору 1-бром-3-иодбензола (10 г, 35,35 ммоль, 4,50 мл) в ТГФ (200 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 15,55 мл) при -70 °С в атмосфере N_2, после перемешивания в течение 30 минут добавляли 3-бензилоксициклобутанон (7,47 г, 42,42 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 25 °С. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл), экстрагировали ЭА (5 мл *3) и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/100) и концентрировали с получением **промежуточного соединения B** (8 г, выход 61%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,53 - 7,52 (м, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 4H), 7,27 (с, 3H), 7,19 - 7,12 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,84 - 3,77 (м, 1H), 2,89 - 2,70 (м, 2H), 2,42 - 2,36 (м, 2H) м.д.

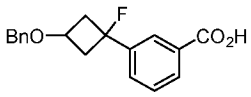
Стадия 2: Получение 1-(3-(бензилокси)-1-фторциклобутил)-3-бромбензола



C

К раствору **промежуточного соединения B** (4 г, 12,00 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли DAST (9,67 г, 60,02 ммоль, 7,93 мл) при -70 °С в атмосфере N_2. Затем перемешивали смесь в течение 1 часа при -70 °С. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл *3), концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 30/1) и концентрировали с получением **промежуточного соединения C** (3,5 г, выход 70%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,51 - 7,43 (м, 1H), 7,35 - 7,34 (м, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 2H), 7,26 - 7,13 (м, 4H), 4,41 (с, 2H), 4,40 - 4,34 (м, 1H), 2,87 - 2,75 (м, 2H), 2,52 - 2,30 (м, 2H) м.д.

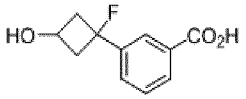
Стадия 3: Получение 3-(3-(бензилокси)-1-фторциклобутил)бензойной кислоты



D

К раствору **промежуточного соединения C** (2,3 г, 6,86 ммоль) в ДМСО (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (420,09 мг, 686,14 мкмоль), K_2CO_3 (1,42 г, 10,29 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (77,02 мг, 343,07 мкмоль) при 25 °С, затем 3 раза дегазировали смесь и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ (колонка: Shim-pack C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-ACN]; B%: 44%-74%, 10 мин) и концентрировали с получением **промежуточного соединения D** (1,8 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+18]^+$ = 318,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,49 - 12,53 (м, 1H), 8,03 - 7,88 (м, 2H), 7,70 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,51 (м, 1H), 7,36 (д, J = 4,4 Гц, 4H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,46 - 4,40 (м, 1H), 3,04 - 2,82 (м, 2H), 2,71 - 2,54 (м, 2H) м.д.

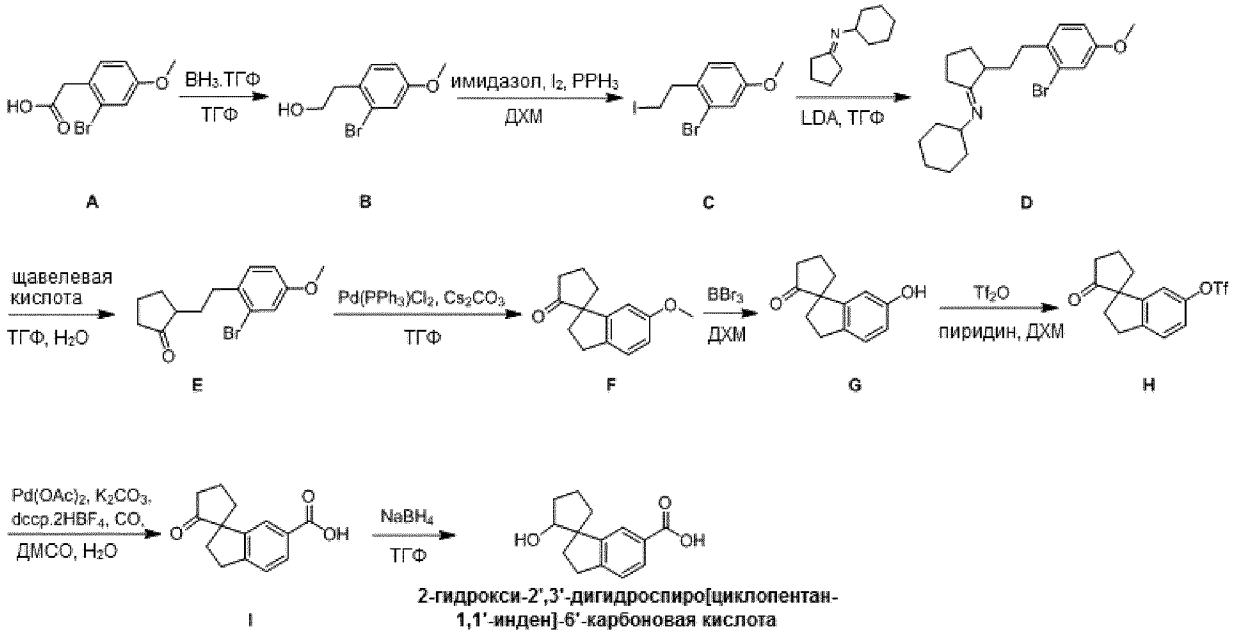
Стадия 4: Получение 3-(1-фтор-3-гидроксициклобутил)бензойной кислоты



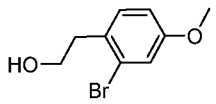
3-(1-фтор-3-гидроксициклобутил) бензойная кислота

К раствору **промежуточного соединения D** (450 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DDQ (680,27 мг, 3,00 ммоль). Перемешивали суспензию в течение 16 часов при 25 °C. Промывали смесь насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (5 мл), экстрагировали ЭА (10 мл *3) и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (FA) с получением **3-(1-фтор-3-гидроксициклобутил)бензойной кислоты** (100 мг, выход 22%) в виде коричневого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,24 - 8,14 (м, 1H), 8,08 - 8,07 (м, 1H), 7,77 - 7,66 (м, 1H), 7,60 - 7,49 (м, 1H), 4,87 - 4,83 (м, 1H), 4,38 - 4,22 (м, 1H), 3,15 - 2,96 (м, 2H), 2,86 - 2,67 (м, 1H), 2,66 - 2,47 (м, 1H) м.д.

Пример 101. Получение 2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 2-(2-бром-4-метоксифенил)этанола

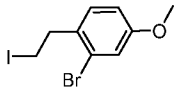


B

К раствору 2-(2-бром-4-метоксифенил)уксусной кислоты (24 г, 97,93 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли BH_3·ТГФ (1 М, 293,79 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (300 мл), полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Снова растворяли остаток в ЭА (300 мл). Полученный раствор промывали водой (100 мл *3). Сушили органическую фазу над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения B** (27 г, неочищенное) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-17]^+$ = 215,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,20 - 7,15 (м, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 6,85 - 6,79 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,84 - 3,81 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,97 (м, 2H) м.д.

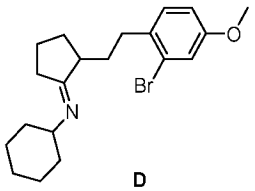
Стадия 2: Получение промежуточного соединения 3. 2-Бром-1-(2-иодэтил)-4-метоксибензол



C

К раствору PPh_3 (32,69 г, 124,63 ммоль) и имидазола (8,48 г, 124,63 ммоль) в ДХМ (200 мл) по частям добавляли I_2 (31,63 г, 124,63 ммоль, 25,10 мл) при 0 °C в атмосфере N_2 (осторожно: экзотермическая реакция). Затем по каплям добавляли раствор **промежуточного соединения B** (24 г, 103,86 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением **промежуточного соединения C** (33,3 г, выход 94%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,15 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,12 - 7,09 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,39 - 3,31 (м, 2H), 3,28 - 3,19 (м, 2H) м.д.

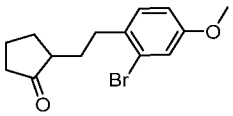
Стадия 3: Получение N-(2-(2-бром-4-метоксифенэтил)циклопентилиден)циклогексанамина



D

К раствору **промежуточного соединения C** (14,54 г, 87,98 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям добавляли LDA (2 M, 43,99 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут. Охлаждали смесь до -5 °C и по каплям добавляли раствор N-циклогексилциклопентанимина (25 г, 73,32 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -5 °C. Перемешивали реакционную смесь при -5 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ЭА (200 мл *3). Объединяли органическую фазу с еще одной партией. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения D** (41 г, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 378,1.

Стадия 4: Получение 2-(2-бром-4-метоксифенэтил)циклопентанона

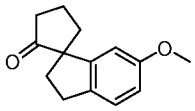


E

К раствору **промежуточного соединения D** (41 г, 108,37 ммоль) в ТГФ (150 мл) и H_2O (30 мл) добавляли щавелевую кислоту (14,64 г, 162,55 ммоль, 792,93 мкл) при 25 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Полученную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (250 мл *3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным

раствором $NaHCO_3$ (100 мл *3). Сушили органическую фазу над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1, Rf = 0,29) с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Отделенный раствор концентрировали при пониженном давлении и доводили до pH~8 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали полученный раствор ЭА (200 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения E** (7 г, 23,55 ммоль, выход 50,00%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 297,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,74 - 6,69 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,67 (м, 2H), 2,30 - 2,18 (м, 2H), 2,12-1,90 (м, 4H), 1,80 - 1,62 (м, 1H), 1,56-1,47 (м, 2H) м.д.

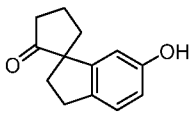
Стадия 5: Получение 6'-метокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-2-она



F

К раствору **промежуточного соединения E** (2 г, 6,73 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,58 г, 20,19 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (472,36 мг, 672,98 мкмоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь объединяли с еще одной партией. Добавляли воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали ЭА (200 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением **промежуточного соединения F** (1 г, выход 69%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 217,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,16 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,80 - 6,75 (м, 1H), 6,58 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,80 - 3,77 (с, 3H), 3,05 - 2,97 (м, 1H), 2,94 - 2,86 (м, 1H), 2,53 - 2,33 (м, 3H), 2,30 - 2,14 (м, 3H), 2,07 - 1,97 (м, 2H) м.д.

Стадия 6: Получение 6'-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-2-она

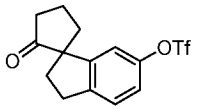


G

К раствору **промежуточного соединения F** (200 мг, 924,75 мкмоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли BBr_3 (463,34 мг, 1,85 ммоль, 178,21 мкл) при -78 °C в атмосфере N_2. Затем перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 3 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения G** (200 мг, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 203,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 6,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,56

(м, 1H), 6,39 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,92 - 2,82 (м, 1H), 2,82 - 2,72 (м, 1H), 2,43 - 2,19 (м, 3H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,95 - 1,83 (м, 2H) м.д.

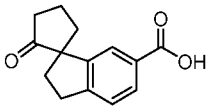
Стадия 7: Получение 2-оксо-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-илтрифторметансульфоната



H

К раствору **промежуточного соединения G** (200 мг, 988,88 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли пиридин (117,33 мг, 1,48 ммоль, 119,72 мкл) при 0 °C в атмосфере N_2. Затем по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (418,50 мг, 1,48 ммоль, 244,74 мкл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения H** (330 мг, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 335,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,05 - 2,96 (м, 1H), 2,93 - 2,83 (м, 1H), 2,47 - 2,29 (м, 3H), 2,17-2,07 (м, 3H), 2,02 - 1,95 (м, 2H) м.д.

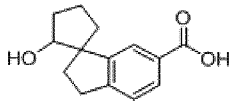
Стадия 8: Получение 2-оксо-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоновой кислоты



I

К раствору **промежуточного соединения H** (230 мг, 687,98 мкмоль) а ДМСО (3 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (15,45 мг, 68,80 мкмоль), K_2CO_3 (285,25 мг, 2,06 ммоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (8,42 мг, 13,76 мкмоль), H_2O (24,79 мг, 1,38 ммоль, 24,79 мкл) при 25 °C. Затем перемешивали реакционную смесь при 100 °C а течение 2 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Объединяли реакционную смесь с еще одной партией. Полученную смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали МТБЭ (5 мл *3). Водную фазу доводили до pH = 6 с помощью 1 н. раствора HCl и экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **промежуточного соединения I** (160 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 231,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,89 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 3,11 - 3,02 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,44 - 2,28 (м, 3H), 2,28 - 2,21 (м, 1H), 2,18 - 2,07 (м, 2H), 2,01 -1,91 (м, 3H) м.д.

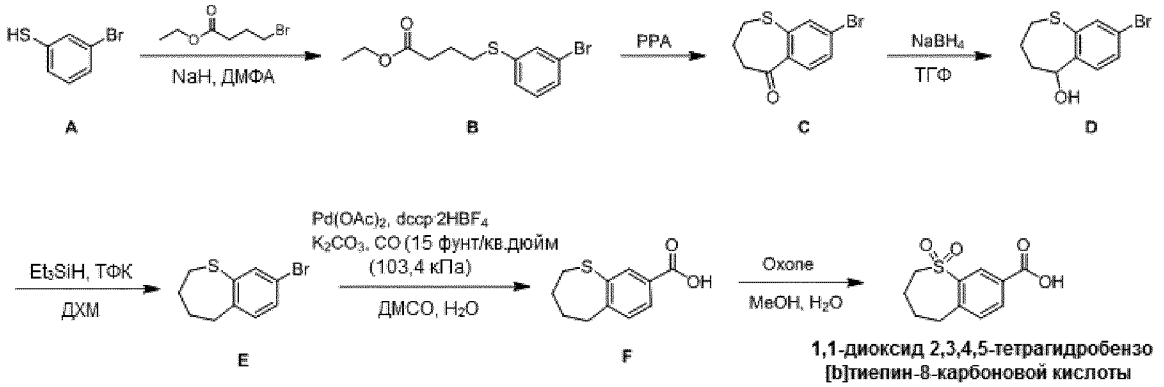
Стадия 9: Получение 2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоновой кислоты



2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоновая кислота

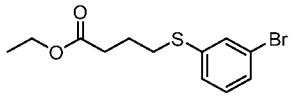
К раствору **промежуточного соединения I** (60 мг, 260,58 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (49,29 мг, 1,30 ммоль) при 25 °C, перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и доводили до pH~5 с помощью 1 н. HCl. Полученную смесь экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоновой кислоты** (60 мг, неочищенная) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-17]^+$ = 214,9. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,36 - 7,28 (м, 2H), 7,15 - 7,09 (м, 2H), 4,34 - 4,20 (м, 2H), 4,07 - 4,00 (м, 1H), 3,85 - 3,83 (м, 1H), 3,74 - 3,72 (м, 1H), 3,20 - 3,18 (м, 1H) м.д.

Пример 102. Получение 1,1-диоксида 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]тиепин-8-карбоновой кислоты



1,1-диоксид 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]тиепин-8-карбоновой кислоты

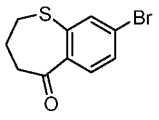
Стадия 1: Получение этил-4-(3-бромфенил)сульфанилбутаноата



B

К смеси 3-бромбензолтиола (10 г, 52,89 ммоль, 5,46 мл) в ДМФА (40 мл) добавляли NaH (3,17 г, 79,33 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут, затем добавляли этил-4-бромбутаноат (12,38 г, 63,47 ммоль, 9,10 мл). Оставляли смесь нагреваться до 30 °C и перемешивали в течение 16 часов. Гасили реакцию добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (10 мл), затем выливали в воду (400 мл). Экстрагировали смесь ЭА (50 мл*3). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл*1) и насыщенным солевым раствором (30 мл*1), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения B** (8,3 г, выход 52%) в виде желтого маслянистого вещества которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

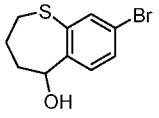
Стадия 2: Получение 8-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензотиепин-5-она



C

В предварительно нагретый PPA (10 мл) при 150 °C добавляли **промежуточное соединение B** (6 г, 19,79 ммоль). Перемешивали смесь при 150 °C в течение 0,5 часа. Выливали реакционную смесь на лед (50 мл) и затем экстрагировали ДХМ (10 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = 20:1~3:1) и концентрировали элюент под вакуумом с получением **промежуточного соединения C** (2,6 г, выход 51%) в виде желтого маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,72 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,40 - 7,38 (м, 1H), 3,07 - 2,98 (м, 2H), 3,02 - 2,98 (м, 2H), 2,32 - 2,26 (м, 2H) м.д.

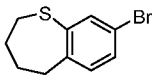
Стадия 3: Получение 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензотиепин-5-ола



D

К смеси **промежуточного соединения C** (2,5 г, 9,72 ммоль) в ТГФ (50 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (1,84 г, 48,61 ммоль) при 0 °C. Оставляли смесь нагреваться до 30 °C и перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Объединенную реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (10 мл) и затем выливали в воду (300 мл). Экстрагировали смесь ЭА (50 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения D** (2,2 г, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.
^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,57 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,33 (м, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 2,73 - 2,70 (м, 1H), 2,58 - 2,47 (м, 2H), 2,12 - 1,90 (м, 4H), 1,70 - 1,66 (м, 1H) м.д.

Стадия 4: Получение промежуточного соединения 6, 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензотиепина

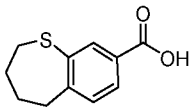


E

К смеси **промежуточного соединения D** (2,1 г, 8,10 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли триэтилсилан (2,83 г, 24,31 ммоль, 3,88 мл) и ТФК (4,62 г, 40,52 ммоль, 3,00 мл) при 0 °C. Оставляли смесь нагреваться до 30 °C и перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Гасили реакцию добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (3 мл) и затем выливали в воду (30 мл). Экстрагировали смесь ДХМ (15 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения E** (1,2 г, выход 61%) в виде светло-желтого

маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,60 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,23 - 7,18 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,93 - 2,85 (м, 2H), 2,69 - 2,61 (м, 2H), 2,05 - 1,94 (м, 2H), 1,61 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H) м.д.

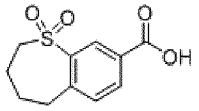
Стадия 5: Получение промежуточного соединения 7, 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензотиепин-8-карбоновой кислоты



F

К смеси **промежуточного соединения E** (500 мг, 2,06 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (9,23 мг, 41,12 мкмоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (50,36 мг, 82,25 мкмоль), H_2O (74,09 мг, 4,11 ммоль, 74,09 мкл) и K_2CO_3 (426,28 мг, 3,08 ммоль). Смесь три раза продували CO и перемешивали при 100 °C в течение 2 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь ЭА (10 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **промежуточного соединения F** (410 мг, выход 96%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,22 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,26 - 7,23 (м, 1H), 3,10 - 3,02 (м, 2H), 2,75 - 2,68 (м, 2H), 2,11 - 2,02 (м, 2H), 1,69 (с, 2H) м.д.

Стадия 6: Получение 1,1-диоксида 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]тиепин-8-карбоновой кислоты



1,1-диоксид 2,3,4,5-тетрагидробензо[b] тиепин-8-карбоновой кислоты

К смеси **промежуточного соединения F** (200 мг, 960,26 мкмоль) в MeOH (2 мл) по каплям добавляли смесь реагента Оксон (1,18 г, 1,92 ммоль) в H_2O (2 мл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Объединенную реакционную смесь (две партии) гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 (5 мл), затем выливали в воду (50 мл). Экстрагировали смесь ЭА (10 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл*1), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением **1,1-диоксида 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]тиепин-8-карбоновой кислоты** (450 мг, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 240,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,70 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,16 - 8,14 (м, 1H), 7,35 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,34 - 3,11 (м, 4H), 2,23 (с, 2H), 1,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H) м.д.

Пример 103. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 4** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединения 13.

Таблица 4.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
185	3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	491,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 (с, 1H), 8,97 -8,87 (м, 1H), 8,45 -8,37 (м, 1H), 8,27 (с, 1H),7,96 -7,85 (м, 2H), 7,83 -7,69 (м, 3H), 7,63 -7,48 (м, 2H), 7,46 -7,37 (м, 1H), 4,71 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 4,21 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,47 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 1,28 (с, 6H) м.д.
197	2-оксо-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоксамид	523,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,64-12,19 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 8,72-8,65 (м, 2H), 8,31 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79-7,74 (м, 4H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,19 (м, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,31-2,21 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H) м.д.
209	3-(2-амино-1,1-диметилэтил)-N-[2-[[4-[3-[3-(аминометил)фенил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	514,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,95-8,92 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,75-7,70 (м, 3H), 7,63-7,61 (м, 1H),7,54-7,52 (м, 3H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 1,27 (с, 6H) м.д.
210	(R)-2-амино-3,3-диметил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	498,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,86 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,18 (д, J = 8,0 Гц,1H), 7,89 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,83 - 7,80 (м, 2H), 7,69 -7,65 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,07 -3,02 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,36 (с, 3H) м.д.
250	(S)-2-амино-3,3-диметил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	498,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,17 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,83 -7,81 (м, 2H), 7,68 -7,62 (м, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,78 -3,74 (м, 1H), 3,52 -3,46 (м, 1H), 3,08 - 3,02 (м, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,36 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
111	N-(2-((4-(3'-(ацетамидометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)бензамид	591,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1H), 9,30 -9,27 (м, 1H), 8,40 -8,37 (м, 2H), 8,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 -7,77 (м, 2H), 7,60 -7,51 (м, 4H), 7,47 -7,43 (м, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,25 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,53 -3,46 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,18 (д, J = 7,2 Гц, 6H) м.д.
225	(4R)-4-(аминометил)-N-[2-[[4-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-метилтетралин-6-карбоксамид	539,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,44 -8,41 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,6 Гц, 1H),7,75 -7,71 (м, 2H), 7,58 -7,55 (м, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,42 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,17 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 2,93 -2,91 (м, 2H), 2,60 (с, 6H), 1,96 -1,94 (м, 3H), 1,80 -1,76 (м, 1H), 1,44 (с, 3H) м.д.
251	(4S)-4-(аминометил)-N-[2-[[4-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-метилтетралин-6-карбоксамид	539,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41 (с, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 -7,68 (м, 2H), 7,58 -7,55 (м, 2H), 7,46 (с, 2H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,42 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,17 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 2,93 -2,89 (м, 2H), 2,60 (с, 6H), 1,96 -1,93 (м, 3H), 1,80 -1,76 (м, 1H), 1,44 (с, 3H) м.д.
226	(S)-1-(гидроксиметил)-1-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид	499,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,56 -8,53 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 7,60 -7,58 (м, 1H), 7,49 -7,47 (м, 1H), 7,32 -7,31 (м, 1H), 7,27 -7,25 (м, 1H), 4,76 -4,73 (м, 1H), 4,18 -4,16 (м, 2H), 3,39 -3,38 (м, 2H), 3,08 -3,03 (м, 2H), 2,16 -2,10 (м, 1H), 1,70 -1,65 (м, 1H), 1,21 (с, 3H) м.д.
197	(R)-1-(гидроксиметил)-1-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксамид	499,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,68 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,54 -8,53 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 7,61 -7,60 (м, 1H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,34 -7,30 (м, 1H), 7,27 -7,25 (м, 1H), 4,76 -4,73 (м, 1H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,38 -3,37 (м, 2H), 3,08 -3,03 (м, 2H), 2,14 -2,10 (м, 1H), 1,70 -1,65 (м, 1H), 1,20 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
227	(3S)-N-[2-[[4-[3-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)-3-метилиндан-5-карбоксамид	528,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ = 8,60 (с, 1H), 8,03 -8,00 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,65 (д, J = 12,0 Гц, 3H), 7,60 -7,56 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,87 -2,83 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,18 -2,08 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,19 (с, 3H) м.д.
228	(3R)-N-[2-[[4-[3-(2,6-диметилпиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)-3-метилиндан-5-карбоксамид	528,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6 + D2O) δ = 8,64 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,70 -7,64 (м, 3H),7,60 -7,56 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,88 -2,84 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,20 -2,11 (м, 1H), 1,75 -1,68 (м, 1H), 1,21 (с, 3H) м.д.
113	N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)-3-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)сульфонил)бензамид	574,8	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,52(с, 1H), 9,34 -9,31 (м, 1H), 8,68 -8,67 (м, 2H), 8,46 -8,45 (м, 1H), 8,34 -8,31 (м, 2H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89 -7,85 (м, 2H), 7,77 -7,75 (м, 3H), 7,62 -7,58 (м, 1H), 5,06 -4,98 (м, 1H), 4,25 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,46 (д, J = 6,8 Гц, 3H) м.д.
114	3-((1-аминопропан-2-ил)сульфонил)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	563,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,54 (шир. с, 1H), 9,37 -9,34 (м, 1H), 8,42 -8,41 (м, 1H), 8,35 -8,31 (м, 2H), 8,13 -8,12 (м, 2H), 8,08 -8,02 (м, 3H), 7,90 -7,86 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 -7,59 (м, 3H), 4,26 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,72 -3,67 (м, 1H), 3,25 -3,20 (м, 1H), 3,01 -2,95 (м, 1H), 2,57 (с, 6H), 1,29 -1,26 (м, 3H)
115	(S)-3-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 (с, 1H), 9,29-9,26 (м, 1H), 8,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 8,38 -8,24 (м, 3H), 8,06 -8,00 (м, 2H), 7,84 -7,75 (м, 5H), 7,61 -7,58 (м, 1H), 4,99 -4,96 (м, 1H), 4,25 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,74 -3,69 (м, 1H), 3,51 -3,43 (м, 2H), 1,24 -1,21 (м, 3H) м.д.
116	(R)-3-((1-гидроксипропан-2-ил)сульфонил)-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)бензамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (с, 1H), 9,29 -9,26 (м, 1H), 8,68 -8,67 (м, 2H), 8,38 -8,24 (м, 3H), 8,04 -8,00 (м, 2H), 7,84 -7,76 (м, 5H), 7,75 -7,59 (м, 1H), 4,99 -4,96 (м, 1H), 4,24 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,73 -3,71 (м, 1H), 3,51 -3,42 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,8 Гц, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
231	(S)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-8-(гидроксиметил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид	541,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,27 (с, 1H), 7,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,69 -7,59 (м, 2H),7,57 -7,50 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,73 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,55 (д, J = 11,2 Гц, 1H),2,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,57 (с, 6H), 2,12 -2,01 (м, 1H), 1,93 -1,74 (м, 2H), 1,62 -1,52 (м, 1H), 1,30 (с, 3H) м.д.
232	(R)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-8-(гидроксиметил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид	541,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,27 (с, 1H), 8,02 -7,96 (м, 1H), 7,91 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,2 Гц, 1H),7,63 -7,62 (м, 1H), 7,56 -7,50 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,73 (д, J = 11,2 Гц,1H), 3,55 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,58 (с, 6H), 2,12 -2,02 (м, 1H), 1,94 -1,76 (м, 2H), 1,61 -1,52 (м, 1H), 1,30 (с, 3H) м.д.
130	2-метил-1,1-диоксо-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]-3H-1,2-бензотиазепин-8-карбоксамид	545,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 -12,48 (м, 1H), 9,31 -9,30 (м, 1H), 8,69 -8,67 (м, 2H), 8,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H),8,38 (с, 1H), 8,34 -8,31 (м, 1H), 8,18 -8,15 (м, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 -7,76 (м, 3H), 7,62 -7,58 (м, 1H), 6,72 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 6,13 -6,08 (м, 1H), 4,24 -4,21 (м, 4H), 2,57 (с, 3H) м.д.
131	2-метил-1,1-диоксо-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]-4,5-дигидро-3H-1,2-бензотиазепин-8-карбоксамид	547,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1H), 9,22 -9,20 (м, 1H), 8,68 -8,67 (м, 2H), 8,31 -8,30 (м, 2H), 8,07 -8,00 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,77 -7,75 (м, 3H), 7,61 -7,59 (м, 2H), 4,22 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,66 -3,61 (м, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,79 -1,76 (м, 2H) м.д.
233	N-[2-[[4-[3-(3-цианофенил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)-3-метилиндан-5-карбоксамид	523,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 -12,28 (м, 1H), 8,83 -8,80 (м, 1H), 8,25 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 7,6 Гц,1H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 -7,83 (м, 2H), 7,73 -7,69 (м, 4H), 7,59 -7,55 (м, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,77 -4,76 (м, 1H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,89 -2,86 (м, 2H), 2,20 -2,16 (м, 1H), 1,76 -1,69 (м, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
129	1,1-диоксо-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензотиепин-8-карбоксамид	533,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,24 -9,22 (м, 1H), 8,69 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,44 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H),8,12 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 7,65 -7,56 (м, 2H),4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,45 -3,39 (м, 2H), 3,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,17 -2,07 (м, 2H), 1,89 -1,59 (м, 2H) м.д.
242	3- [1-(гидроксиметил)-1-метилпропил]-N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]бензамид	501,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,48 -8,47 (м, 1H), 8,41 -8,35 (м, 2H), 8,19 -8,17 (м, 1H), 7,96 -7,86 (м, 2H), 7,76 -7,74 (м, 1H), 7,69 -7,65 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,61 -7,57 (м, 1H), 7,48 -7,43 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,77 -3,69 (м, 1H), 3,61 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 1,90 -1,85 (м, 1H), 1,68 -1,63 (м, 1H), 1,38 (с, 3H), 0,73 -0,69 (м, 3H) м.д.
243	(1S)-1-(аминометил)-1-метил-N-[2-оксо-2- [[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]индан-4-карбоксамид	498,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,85 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,34 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 -7,88 (м, 1H), 7,70 -7,62 (м, 3H), 7,44 -7,36 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,28 -3,24 (м, 2H), 3,15 (д, J = 5,2 Гц, 2H),2,26 -2,16 (м, 1H), 2,06 -1,96 (м, 1H), 1,40 (с, 3H) м.д.
245	3-(2-амино-1,1-диметилэтил)-N-[2-[[4-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4,5-диметилбензамид	542,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (шир. с, 1H), 8,93 -8,91 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H),7,93 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,75 -7,67 (м, 3H), 4,20 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,77(с, 6H), 2,39 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,49 (с, 6H) м.д.
122	3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[3-(2-метокси-6-метил-пиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	566,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,71 -8,69 (м, 1H), 8,47 -8,45 (м, 1H), 8,30 -8,28 (м, 1H), 8,14 -8,06 (м, 3H),7,84 -7,79 (м, 1H), 7,60 -7,54 (м, 3H), 4,38 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,46 -3,39 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,31 (д, J = 6,8 Гц, 6H) м.д.
123	3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[3-(6-метокси-2-метил-пиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	566,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 (с, 1H), 9,35 -9,26 (м, 1H), 8,73 -8,67 (м, 1H), 8,43 -8,37 (м, 1H), 8,32 -8,24 (м, 1H),8,13 -8,02 (м, 3H), 7,87 -7,79 (м, 2H), 7,62 -7,54 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,30 -4,22 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,54 -3,48 (м, 1H),2,63 (с, 3H), 1,21 -1,19 (д, J = 6,8 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
248	N-[2-оксо-2-[[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]амино]этил]-3-триметилсилилбензамид	487,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,81 -12,11 (м, 1H), 8,98 -8,95 (м, 1H), 8,69 -8,67 (м, 2H), 8,31 (д, J = 1,6 Гц, 1H),8,05 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 -7,88 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 -7,75 (м, 3H), 7,71 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,62 -7,58 (м, 1H), 7,51 -7,47 (м, 1H), 4,22 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 0,30 (с, 9H) м.д.
124	N-[2-[[4-[3-[2-(аминометил)-4-пиридил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамид	550,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1H), 9,01-8,99 (м, 1H), 8,73 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,05 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 15,2 Гц, 2H), 7,85 -7,81 (м, 3H), 7,71 (с, 2H), 7,67 -7,62 (м, 2H), 7,54 -7,48 (м, 1H), 4,30 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,13 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,53 -2,52 (м, 1H), 1,40 (с, 6H) м.д.
127	3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[3-(6-метилпиримидин-4-ил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	536,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,58 (с, 1H), 9,31 -9,30 (м, 1H), 9,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H),8,17-8,03 (м, 4H), 7,89-7,76 (м, 2H), 7,63 -7,61 (м, 1H), 4,26 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,20 (д, J = 6,8 Гц, 6H) м.д.
274	(S)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторхроман-6-карбоксамид	575,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,91 - 8,90 (м, 1H), 8,23 - 8,14 (м, 1H), 7,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,31 - 7,23 (м, 1H), 7,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99 - 6,63 (м, 2H), 4,51 - 4,37 (м, 1H), 4,29 - 4,12 (м, 3H), 3,81 - 3,68 (м, 2H), 3,63 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,47 - 2,35 (м, 2H), 2,32 - 2,27 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
275	(R)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторхроман-6-карбоксамид	575,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 8,91 - 8,90 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 - 7,32 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98 - 6,65 (м, 2H), 4,51 - 4,40 (м, 1H), 4,27 - 4,15 (м, 3H), 3,79 - 3,56 (м, 4H), 2,46 - 2,35 (м, 2H), 2,32 - 2,27 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
276	(R)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(дифторметил)-4-фторизохроман-6-карбоксамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 - 12,23 (м, 1H), 9,06 - 9,02 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 6,88 - 6,53 (м, 2H), 6,19 - 6,14 (м, 1H), 4,95 - 4,75 (м, 2H), 4,30 - 4,09 (м, 4H), 3,89 - 3,84 (м, 4H), 2,38 - 2,29 (м, 2H) м.д.
277	(S)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(дифторметил)-4-фторизохроман-6-карбоксамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,62 - 12,30 (м, 1H), 9,06 - 9,02 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 6,87 - 6,54 (м, 2H), 6,20 - 6,10 (м, 1H), 4,95 - 4,74 (м, 2H), 4,30 - 4,10 (м, 4H), 3,89 - 3,84 (м, 4H), 2,38 - 2,30 (м, 2H) м.д.
285	3-((R)-3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	571,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 7,95 - 7,83 (м, 2H), 7,60 - 7,49 (м, 3H), 7,41 - 7,36 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,20 - 5,86 (м, 1H), 4,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,30 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,97 - 3,89 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,58 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,48 - 2,34 (м, 3H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
286	3-((S)-3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	571,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 7,91 - 7,85 (м, 2H), 7,56 - 7,51 (м, 3H), 7,40 - 7,35 (м, 2H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,20 - 5,86 (м, 1H), 4,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,11 - 4,04 (м, 1H), 4,03 - 3,98 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,87 - 3,77 (м, 2H), 3,58 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 2,71 - 2,61 (м, 1H), 2,48 - 2,41 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
287	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамид	545,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,06-9,04 (м, 1H), 8,09 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 - 7,23 (м, 3H), 6,94-6,93 (м, 1H), 4,21-4,19 (м, 2H), 4,06 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,77 - 3,67 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,50 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,20 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,31-2,25 (м, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
288	(R)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоксамид	505,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,58 - 12,22 (м, 1H), 8,69 - 8,66 (м, 1H), 8,82 - 8,59 (м, 1H), 7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,78 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,96 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,16 - 6,13 (м, 1H), 4,15 - 4,13 (м, 2H), 3,88 - 3,82 (м, 5H), 3,40 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,34 - 2,30 (м, 2H), 1,69 (с, 3H) м.д.
289	(S)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоксамид	505,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,39 (с, 1H), 8,68 - 8,67 (м, 1H), 7,88 - 7,76 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,00 - 6,92 (м, 1H), 6,78 - 6,74 (м, 1H), 6,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,16 - 6,13 (м, 1H), 4,14 - 4,12 (м, 2H), 3,90 - 3,80 (м, 5H), 3,41 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,33 - 2,29 (м, 2H), 1,68 (с, 3H) м.д.
290	3-((R)-2-(дифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	571,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,98-8,96 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,68 - 7,57 (м, 2H), 7,56 - 7,48 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,21 (м, 1H), 6,94-6,93 (м, 1H), 6,36 - 5,89 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,07 - 3,97 (м, 1H), 3,94 - 3,91 (м, 1H), 3,78 - 3,67 (м, 2H), 3,67 - 3,56 (м, 2H), 2,46 - 2,44 (м, 1H), 2,32 - 2,18 (м, 3H), 2,08 - 1,97 (м, 1H), 1,87 - 1,74 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
291	3-((S)-2-(дифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	571,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,98-8,96 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,57 (м, 2H), 7,55 - 7,48 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,21 (м, 1H), 6,94 - 6,93 (м, 1H), 6,32 - 5,94 (м, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,02 - 4,00 (м, 1H), 3,94 - 3,92 (м, 1H), 3,78 - 3,66 (м, 2H), 3,66 - 3,55 (м, 2H), 2,46 - 2,44 (м, 1H), 2,32 - 2,18 (м, 3H), 2,09 - 1,96 (м, 1H), 1,85 - 1,75 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
306	3-(2-(дифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	571,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,68 - 11,99 (м, 1H), 8,98 - 8,96 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,58 (м, 2H), 7,56 - 7,48 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 1H), 6,94 - 6,93 (м, 1H), 6,27 - 5,99 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,02 - 4,00 (м, 1H), 3,97 - 3,88 (м, 1H), 3,77 - 3,67 (м, 2H), 3,66 - 3,58 (м, 2H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,32 - 2,17 (м, 3H), 2,09 - 1,97 (м, 1H), 1,86 - 1,76 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
307	(R)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамид	575,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,05 - 9,02 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 6,71 - 6,56 (м, 1H), 4,92 - 4,76 (м, 2H), 4,24 - 4,13 (м, 4H), 3,71 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,32 - 2,25 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
308	(S)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамид	575,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,05 - 9,02 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 6,71 - 6,56 (м, 1H), 4,92 - 4,76 (м, 2H), 4,24 - 4,13 (м, 4H), 3,71 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,32 - 2,25 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
310	4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамид	545,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 9,79 - 9,49 (м, 1H), 9,16 - 9,13 (м, 1H), 8,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,94 - 7,92 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 2H), 7,36 - 7,22 (м, 2H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 4,39 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 4,23 - 4,21 (м, 2H), 4,02 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,64-3,60 (м, 5H), 2,31 - 2,24 (м, 2H), 1,87 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
317	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((1s,3s)-1-фтор-3-гидрокси-3-метилциклобутил)бензамид	553,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,09 - 8,02 (м, 1H), 7,95 - 7,86 (м, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 1H), 7,57 - 7,50 (м, 2H), 7,40 - 7,32 (м, 2H), 7,30 - 7,22 (м, 1H), 6,96 - 6,89 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,87 - 3,74 (м, 2H), 3,61 - 3,53 (м, 2H), 2,97 - 2,71 (м, 4H), 2,41 - 2,29 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,22 (м, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
319	(S)-N-((R)-1-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	495,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 8,85 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,46 - 6,26 (м, 1H), 4,90 - 4,77 (м, 1H), 4,77 - 4,65 (м, 2H), 4,13 - 4,00 (м, 1H), 3,88 - 3,78 (м, 5H), 2,37 - 2,24 (м, 2H), 1,76 - 1,61 (м, 3H), 1,48 (д, J = 6,8 Гц, 3H) м.д.
326	4-(дифторметил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-гидроксиизохроман-6-карбоксамид	573,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 - 7,79 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 - 7,32 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 2H), 6,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,34 - 5,97 (м, 2H), 4,80 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 4,20 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,73 - 3,71 (м, 2H), 3,68 - 3,57 (м, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
328	(R)-N-(2-((4-(3-(6-окса-1-азаспиро[3,3]гептан-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	530,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 10,89 - 10,41 (м, 1H), 7,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,82 - 7,73 (м, 1H), 7,45 - 7,28 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 - 7,14 (м, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 5,32 (м, 2H), 4,88 - 4,82 (м, 2H), 4,78 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,40 - 4,31 (м, 2H), 4,13 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,97 - 3,89 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) м.д.
329	4-(дифторметил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамид	575,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,05 - 9,02 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 6,71 - 6,56 (м, 1H), 4,96 - 4,73 (м, 2H), 4,32 - 4,07 (м, 4H), 3,78 - 3,67 (м, 2H), 3,63 - 3,60 (м, 2H), 2,31 - 2,26 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
332	(S)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (шир. с, 1H), 9,06 - 9,03 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,39 - 6,36 (м, 1H), 4,88 - 4,83 (м, 1H), 4,76 - 4,70 (м, 1H), 4,27 - 4,15 (м, 2H), 4,11 - 4,04 (м), 3,89 - 3,79 (м, 5H), 2,36 - 2,28 (м, 2H), 1,71 - 1,65 (м, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
342	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	524,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (с, 1H), 9,07 (м, 1H), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,55 (м, 1H), 4,95 - 4,79 (м, 2H), 4,31 (м, 4H), 4,26 - 4,19 (м, 3H), 3,87 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H) м.д.
345	3-(3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	571,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,16 - 11,95 (м, 1H), 8,73 - 8,65 (м, 1H), 7,93 - 7,84 (м, 2H), 7,59 - 7,48 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 6,93 - 6,88 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,22 - 6,18 (м, 1H), 6,07 - 6,05 (м, 1H), 4,33 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,01 - 3,94 (м, 2H), 3,88 - 3,82 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,62 - 3,57 (м, 2H), 2,57 - 2,54 (м, 1H), 2,37 (с, 1H), 2,35 - 2,32 (м, 2H), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
347	(R)-4-циано-N-(2-((4-(2-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	547,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,52 (с, 1H), 9,08 (м, 1H), 8,23 - 8,10 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,33 - 7,22 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 4,93 - 4,80 (м, 2H), 4,30 - 4,13 (м, 5H), 3,92 - 3,84 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 1,73 - 1,67 (м, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
348	(R)-N-(2-((4-(3-(1-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	530,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,07 (м, 1H), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,85 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 2H), 6,96 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,43 - 6,39 (м, 1H), 4,99 - 4,76 (м, 2H), 4,46 (м, 2H), 4,28 - 4,18 (м, 3H), 4,11 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 3,91 - 3,83 (м, 3H), 2,89 (м, 2H), 1,69 (с, 3H) м.д.
351	(4R)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-(2-метилазетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	502,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,08 - 9,04 (м, 1H), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,88 - 7,85 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,45 - 6,42 (м, 1H), 4,93 - 4,81 (м, 2H), 4,24 - 4,20 (м, 3H), 4,13 - 4,07 (м, 1H), 3,91 - 3,85 (м, 2H), 3,55 - 3,52 (м, 1H), 2,41 - 2,37 (м, 1H), 2,06 - 1,96 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,44 (д, J = 6,0 Гц, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
356	N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 9,06 - 9,03 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,39 - 6,35 (м, 1H), 4,88 - 4,83 (м, 1H), 4,76 - 4,70 (м, 1H), 4,22 - 4,19 (м, 2H), 4,11 - 4,04 (м, 1H), 3,89 - 3,79 (м, 5H), 2,36 - 2,28 (м, 2H), 1,71 - 1,65 (м, 3H) м.д.
362	N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)бензамид	499,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 - 7,50 (м, 2H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,71 - 6,40 (м, 1H), 6,37 - 6,37 (м, 1H), 4,96 - 4,92 (м, 4H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,84 - 3,81 (м, 4H), 2,35 - 2,26 (м, 2H) м.д.
363	4-(цианометил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	560,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (шир. с, 1H), 8,95 - 8,88 (м, 1H), 8,02 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 - 6,89 (м, 1H), 4,87 - 4,75 (м, 2H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,82 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,77 - 3,68 (м, 2H), 3,68 - 3,57 (м, 3H), 3,01 - 2,86 (м, 2H), 2,33 - 2,24 (м, 2H), 1,35 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
364	(R)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	506,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,73 - 12,22 (м, 1H), 9,08 - 9,05 (м, 1H), 8,12 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,17 - 6,13 (м, 1H), 4,97 - 4,77 (м, 2H), 4,31 - 4,16 (м, 3H), 3,91 - 3,80 (м, 5H), 2,36 - 2,29 (м, 2H), 1,69 (с, 3H) м.д.
367	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-этил-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-6-карбоксамид-1-оксид	554,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,47 (с, 1H), 9,30 - 9,27 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,34 - 8,32 (м, 1H), 7,89 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 - 7,25 (м, 2H), 6,95 - 6,92 (м, 1H), 5,04 - 5,00 (м, 1H), 4,87 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,31 - 4,23 (м, 3H), 4,10 - 4,06 (м, 1H), 3,74 - 3,60 (м, 4H), 2,32 - 2,26 (м, 2H), 1,17 -1,10 (м, 9H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
368	(R)-3-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,3-диметилиндолин-5-карбоксамид	545,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,90 - 7,82 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,41 - 7,34 (м, 2H), 7,31 - 7,23 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,90 - 3,76 (м, 3H), 3,59 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 3,47 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,43 - 2,30 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
369	(S)-3-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,3-диметилиндолин-5-карбоксамид	545,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 (шир. с, 1H), 8,68 - 8,66 (м, 1H), 7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,88 (м, 1H), 7,60 (с, 1H),7,44 (с, 1H), 7,35 - 7,30 (м, 1H), 7,29 - 7,22 (м, 1H), 6,93 - 6,90 (м, 1H), 6,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,20 - 4,11 (м, 2H), 3,84 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,70 (м, 2H), 3,61 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 3,41 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,35 - 2,22 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,16 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
372	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	551,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,39 (с, 1H), 8,91 - 8,88 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 - 7,68 (м, 1H), 7,62 - 7,61 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 - 7,31 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,74 - 4,73 (м, 2H), 4,18 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,94 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,71 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,56 - 3,55 (м, 1H), 3,40 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,31 - 2,26 (м, 2H), 1,18 -1,16 (м, 9H) м.д.
373	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	551,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,39 (с, 1H), 8,91 - 8,88 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,69 7,68 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 - 7,31 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,74 - 4,73 (м, 2H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,94 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,72 - 3,70 (м, 2H), 3,62 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 3,56 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,31 - 2,26 (м, 2H), 1,18 -1,16 (м, 9H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
374	4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)изохроман-6-карбоксамид	562,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,71 - 12,13 (м, 1H), 9,06 - 9,03 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 3H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 5,99 - 5,89 (м, 1H), 4,91 - 4,79 (м, 2H), 4,31 - 4,17 (м, 3H), 4,04 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,86 - 3,82 (м, 1H), 3,76 - 3,68 (м, 3H), 3,65 - 3,59 (м, 2H), 2,31 - 2,26 (м, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
383	2-(трет-бутил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-фторизоникотинамид	526,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,42 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,64 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,63 - 7,61 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,34 - 7,32 (м, 1H), 7,28 - 7,24 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,73 - 3,69 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,29 - 2,26 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
390	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	518,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (шир. с, 1H), 9,08 - 9,05 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,57(с, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,43 - 6,41 (м, 1H), 4,94 - 4,81 (м, 2H), 4,38 - 4,31 (м, 1H), 4,26 - 4,19 (м, 3H), 4,09 - 4,07 (м, 2H), 3,88 - 3,86 (м, 1H), 3,64 - 3,61 (м, 2H), 3,26 (с, 2H), 1,70 (с, 3H) м.д.
392	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((1r,3r)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)бензамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 9,02 - 8,91 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,76 - 7,69 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 - 7,39 (м, 3H), 7,37 - 7,23 (м, 2H), 7,00 - 6,89 (м, 1H), 5,08 - 5,00 (м, 1H), 4,25 - 4,15 (м, 2H), 3,96 - 3,86 (м, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 2H), 3,68 - 3,58 (м, 2H), 2,82 - 2,70 (м, 2H), 2,35 - 2,24 (м, 2H), 2,08 - 1,97 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,23 -1,14 (м, 6H) м.д.
393	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((1s,3s)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)бензамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)δ = 12,46 - 12,37 (м, 1H), 8,97 - 8,89 (м, 1H), 7,73 - 7,67 (м, 2H), 7,64 - 7,61 (м, 1H), 7,48 -7,39 (м, 2H), 7,37 - 7,31 (м, 2H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 6,98 - 6,88 (м, 1H), 5,01 - 4,95 (м, 1H), 4,36 - 4,27 (м, 1H), 4,24 - 4,09 (м, 2H), 3,78 - 3,69 (м, 2H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 2,34 - 2,26 (м, 2H), 2,16 - 2,06 (м, 2H), 1,39 - 1,32 (м, 3H), 1,22 - 1,12 (м, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
396	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)тиохроман-7-карбоксамид-1,1-диоксид	555,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,24 (м, 1H), 8,36 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 - 8,03 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,95 - 6,91 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,76 - 3,68 (м, 2H), 3,64 - 3,60 (м, 2H), 3,59 - 3,55 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,38 - 2,33 (м, 2H), 2,32 - 2,26 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
403	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-1,3-диметилиндолин-5-карбоксамид	550,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 (с, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 1H), 6,95 - 6,94 (м, 1H), 6,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,13 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,79 - 3,68 (м, 2H), 3,63 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,33 - 2,22 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
404	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-1,3-диметилиндолин-5-карбоксамид	550,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 (с, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 7,67 - 7,65 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,31 - 7,23 (м, 1H), 6,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,13 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,78 - 3,68 (м, 2H), 3,63 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,38 - 3,36 (м, 2H), 3,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,29 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
407	(R)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	488,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,06 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,40 - 6,33 (м, 1H), 4,95 - 4,79 (м, 2H), 4,28 - 4,15 (м, 3H), 3,88 - 3,80 (м, 5H), 2,35 - 2,27 (м, 2H), 1,69 (с, 3H) м.д.
414	(S)-N-((S)-1-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	491,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H),7,73 - 7,71 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,37 - 6,35 (м, 1H), 4,74 - 4,66 (м, 2H), 3,84 - 3,81 (м, 4H), 3,37 (с, 2H), 2,88 - 2,85 (м, 2H), 2,35 - 2,28 (м, 2H), 2,21 - 2,14 (м, 1H), 1,75 - 1,68 (м, 1H), 1,46 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,23 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
416	(S)-N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилхроман-6-карбоксамид	488,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 8,92 - 8,91 (м, 1H), 8,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,81 - 7,79 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,02 - 6,87 (м, 2H), 6,46 - 6,28 (м, 1H), 4,45 - 4,07 (м, 4H), 3,84 - 3,80 (м, 4H), 2,44 - 2,40 (м, 1H), 2,36 - 2,27 (м, 2H), 2,21 - 2,20 (м, 1H), 1,79 (с, 3H) м.д.
417	(R)-3-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамид	532,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,39 (с, 1H), 8,90 - 8,86 (м, 1H), 8,09 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,88 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 7,05 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 - 6,91 (м, 1H), 5,01 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,20 - 4,17 (м, 2H), 3,77 - 3,67 (м, 2H), 3,62 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,32 - 2,25 (м, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
418	3-(3-цианооксетан-3-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	532,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 9,16 - 9,07 (м, 1H), 8,16 - 8,12 (м, 1H), 8,00 - 7,92 (м, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 1H), 7,68 - 7,61 (м, 2H), 7,48 - 7,44 (м, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 6,98 - 6,91 (м, 1H), 5,24 - 5,20 (м, 2H),4,99 - 4,94 (м, 2H), 4,31 - 4,18 (м, 2H), 3,77 - 3,69 (м, 2H), 3,67 - 3,58 (м, 2H), 2,33 - 2,25 (м, 2H), 1,22 -1,13 (м, 6H) м.д.
419	3-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	557	^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 10,62 - 10,12 (м, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 7,01 - 6,95 (м, 1H), 6,84 - 6,78 (м, 1H), 6,31 - 5,99 (м, 1H), 4,97 - 4,90 (м, 4H), 4,31 - 4,23 (м, 2H), 3,79 - 3,67 (м, 2H), 3,45 - 3,38 (м, 2H), 2,42 - 2,33 (м, 2H), 1,21 -1,16 (м, 6H) м.д.
424	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((цис)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. с, 1H), 8,88 - 8,86 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 - 7,39 (м, 3H), 7,34 - 7,32 (м, 1H), 7,28 - 7,24 (м, 1H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 4,92 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,36 (м, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,10 - 4,06 (м, 1H), 4,02 - 3,96 (м, 2H), 3,74 - 3,69 (м, 3H), 3,62 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,39 - 3,37 (м, 1H), 2,31 - 2,26 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
427	2-((R)-2-циано-1-гидроксипропан-2-ил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изоникотинамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (шир. с, 1H), 9,36 - 9,33 (м, 1H), 8,79 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 - 7,80 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 - 7,25 (м, 2H), 6,95 - 6,92 (м, 1H), 5,67 - 5,64 (м, 1H), 4,25 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,90 - 3,61 (м, 6H), 2,32 - 2,26 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
432	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(3-(6-метилпиразин-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	514	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,11 (с, 1H), 8,83 - 8,81 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,06 - 8,01 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,72 - 7,69 (м, 2H), 7,61 - 7,57 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,89 - 2,86 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,21 - 2,15 (м, 1H), 1,74 - 1,71 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
434	2-(трет-бутил)-N-((S)-1-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)изоникотинамид	538,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,64 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,66 - 7,64 (м, 1H), 7,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 - 7,35 (м, 2H), 7,28 - 7,25 (м, 1H), 6,94 - 6,91 (м, 1H), 4,91 - 4,88 (м, 1H), 4,04 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,85 - 3,77 (м, 2H), 3,58 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,39 - 2,33 (м, 2H), 1,41- 1,39 (м, 9H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
435	2-(трет-бутил)-N-((S)-1-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)изоникотинамид	522,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,63 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 - 7,62 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,36 (м, 2H), 7,29 - 7,25 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,85 - 4,78 (м, 1H), 3,83 - 3,79 (м, 2H), 3,58 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 2,39 - 2,33 (м, 2H), 1,60 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
436	2-(трет-бутил)-N-((S)-1-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)изоникотинамид	552,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,64 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91 - 7,90 (м, 1H), 7,64 - 7,63 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,39 -7,36 (м, 2H), 7,29 - 7,25 (м, 1H), 6,94 - 6,92 (м, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,91 - 3,79 (м, 4H), 3,58 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,39 - 2,33 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
437	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоксамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,63 - 12,15 (м, 1H), 8,93 - 8,90 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 - 7,71 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 - 6,90 (м, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,83 - 4,68 (м, 2H), 4,27 - 4,12 (м, 2H), 3,82 - 3,55 (м, 6H), 2,33 - 2,26 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
438	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоксамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,39 (с, 1H), 8,92 - 8,89 (м, 1H), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 - 7,70 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 - 6,91 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,82 - 4,68 (м, 2H), 4,20 - 4,17 (м, 2H), 3,78 - 3,56 (м, 6H), 2,32 - 2,25 (м, 2H), 1,43 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
443	5-(трет-бутил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)никотинамид	508,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,71 - 12,01 (м, 1H), 9,19-9,16 (м, 1H), 8,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,82 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 - 8,25 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,95 - 6,92 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,78 - 3,67 (м, 2H), 3,63 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 2,32 - 2,26 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
444	4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)хроман-6-карбоксамид	562,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,92 - 8,90 (м, 1H), 8,05 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 - 7,81 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 2H), 6,98 - 6,93 (м, 2H), 5,91 - 5,89 (м, 1H), 4,30 - 4,27 (м, 2H), 4,19 - 4,17 (м, 2H), 3,98 - 3,94 (м, 1H), 3,78 - 3,70 (м, 3H), 3,64 - 3,61 (м, 2H), 3,47 - 3,41 (м, 1H), 2,42 - 2,36 (м, 1H), 2,33 - 2,26 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

Пример 104. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 5** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединения 14.

Таблица 5.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
136	N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-гидрокси-4-метилхроман-6-карбоксамид	537,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,46 (шир. с, , 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,75-7,73 (м, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,41 - 7,36 (м, 2Н), 7,30-7,28 (м, 1Н), 6,96-6,95 (м, 1Н), 6,87 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 4,42 - 4,34 (м, 1Н), 4,33 - 4,26 (м, 3Н), 3,91 - 3,77 (м, 2Н), 3,63 - 3,56 (м, 2Н), 2,43 - 2,33 (м, 2Н), 2,16 - 2,05 (м, 2Н), 1,66 (с, 3Н), 1,26 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
252	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)-4-метилхроман-8-карбоксамид	551,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,30 (шир. с, 1Н), 8,69-8,65 (м, 1Н), 7,69-7,66 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,50-7,47 (м, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 7,36 -7,30 (м, 1Н), 7,30 -7,22 (м, 1Н), 7,01 -6,88 (м, 2Н), 4,92-4,88 (м, 1Н), 4,40 -4,27 (м, 2Н), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,78 -3,67 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 3,57-3,53 (м, 1Н), 3,47-3,43 (м, 1Н), 2,32-2,26 (м, 2Н), 2,19 -2,06 (м, 1Н), 1,71-1,64 (м, 1Н), 1,25 (с, 3Н), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
138	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)-4-метилхроман-8-карбоксамид	551,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,31 (шир. с, 1Н), 8,70-8,66 (м, 1Н), 7,70-7,67 (м, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,51-7,48 (м, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,37 -7,31 (м, 1Н), 7,31 -7,24 (м, 1Н), 7,03 -6,90 (м, 2Н), 4,92-4,89 (м, 1Н), 4,40 -4,28 (м, 2Н), 4,24 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,77 -3,68 (м, 2Н), 3,63 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 3,58-3,54 (м, 1Н), 3,48-3,44 (м, 1Н), 2,32-2,26 (м, 2Н), 2,17 -2,09 (м, 1Н), 1,72-1,65 (м, 1Н), 1,26 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
139	N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиридин-4-карбоксамид	524,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (шир. с, 1Н), 9,23-9,21 (м, 1Н), 8,68 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,62-7,60 (м, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 7,34-7,32 (м, 1Н), 7,28-7,26 (м, 1Н), 6,96-6,94 (м, 1Н), 4,68-4,65 (м, 1Н), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,71-3,70 (м, 2Н), 3,67 -3,60 (м, 2Н), 3,59 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 2,31-2,26 (м, 2Н), 1,29 (с, 6Н), 1,18(д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
143	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид	536,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,01 -8,98 (м, 1Н), 8,83 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,03 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,36 -7,31 (м, 1Н), 7,30 -7,23 (м, 1Н), 6,93 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 4,89 (с, 1Н), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,77 -3,69 (м, 2Н), 3,63 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 3,44 -3,40 (м, 2Н), 3,01 -2,91 (м, 2Н), 2,32 -2,26 (м, 2Н), 2,23 -2,13 (м, 1Н), 1,85 -1,74 (м, 1Н), 1,26 (с, 3Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.
144	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид	536,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 9,03 -9,00 (м, 1Н), 8,82 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,02 (д, J = 2,0 Гц,1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,36 -7,31 (м, 1Н), 7,30 -7,23 (м, 1Н), 6,94 -6,92 (м, 1Н), 4,89 -4,86 (м, 1Н), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,76 -3,67 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 10,4 Гц, 2Н), 3,45 -3,39 (м, 2Н), 3,00 -2,92 (м, 2Н), 2,31 -2,25 (м, 2Н), 2,21 -2,13 (м, 1Н), 1,81 -1,79 (м, 1Н), 1,25 (с, 3Н), 1,18 (с, 3Н), 1,16 (с, 3Н) м.д.
146	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-8-карбоксамид	546,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,33 (с, 1Н), 8,66-8,62 (м, 1Н), 7,80-7,77 (м, 1Н), 7,70-7,62 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,44 (с, 1Н), 7,37 -7,30 (м, 1Н), 7,30 -7,23 (м, 1Н), 7,12-7,08 (м, 1Н), 6,94-6,91 (м, 1Н), 4,53 -4,34 (м, 2Н), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,78 -3,67 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 2,46-2,44 (м, 1Н), 2,32 -2,20 (м, 3Н), 1,79 (с, 3Н), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
148	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-8-карбоксамид	546,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,33 (с, 1Н), 8,67-8,63 (м, 1Н), 7,81-7,78 (м, 1Н), 7,71-7,69 (м, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,37 -7,31 (м, 1Н), 7,31 -7,24 (м, 1Н), 7,13-7,09 (м, 1Н), 6,95-6,92 (м, 1Н), 4,57 -4,35 (м, 2Н), 4,24 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,80 -3,68 (м, 2Н), 3,63 (д, J = 10,4 Гц, 2Н), 2,49 -2,45 (м, 1Н), 2,37 -2,19 (м, 3Н), 1,80 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
149	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-(фторметил)оксетан-3-ил)бензамид	539,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,07 -7,67 (м, 2H), 7,58 -7,34 (м, 5H), 7,32 -7,23 (м, 1H), 6,98 -6,87 (м, 1H),5,07 -4,89 (м, 2H), 4,84 -4,57 (м, 4H), 4,31 (с, 2H), 3,87 -3,75 (м, 2H), 3,60 -3,51 (м, 2H), 2,44 -2,28 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
150	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((1r,3r)-1-фтор-3-гидроксициклобутил)бензамид	539,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 9,05 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 - 7,59 (м, 2H), 7,59 -7,51 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 -7,24 (м, 2H), 6,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,43 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,56 -4,45 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,75 -3,68 (м, 2H), 3,63 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,92 -2,82 (м, 2H), 2,48 -2,38 (м, 2H), 2,30 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
151	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((1s,3s)-1-фтор-3-гидроксициклобутил)бензамид	539,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,33 (с, 1H), 8,99 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,93 -7,80 (м, 2H), 7,61 -7,53 (м, 2H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,32 -7,24 (м, 1H), 7,24 -7,17 (м, 1H), 6,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,96 -3,83 (м, 1H), 3,70 -3,62 (м, 2H), 3,56 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,96 -2,85 (м, 2H), 2,55 -2,50 (м, 2H), 2,23(д, J = 11,2 Гц, 2H), 1,11 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
156	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,47 -12,37 (м, 1H), 8,93 -8,90 (м, 1H), 7,84 -7,75 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 3H), 7,34 -7,32 (м, 1H), 7,28 -7,24 (м, 1H), 6,94 - 6,91 (м, 1H), 5,33 -5,32 (м, 1H), 4,28 -4,24 (м, 1H), 4,20 - 4,16 (м, 3H),4,01 -3,96 (м, 1H), 3,78 -3,70 (м, 3H), 3,69 - 3,56 (м, 3H), 3,22 (с, 1H), 2,31 -2,26 (м, 2H), 1,18 -1,13 (м, 6H) м.д.
157	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	537,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,74 -12,37 (м, 1H), 8,93 -8,90 (м, 1H), 8,49 -8,32 (м, 1H), 7,82 -7,75 (м, 2H), 7,75 -7,61 (с, 1H), 7,45 -7,42 (м, 3H), 7,34 -7,32 (м, 1H), 7,28 -7,24 (м, 1H), 6,97 -6,91 (м, 1H), 5,34 -5,30 (м, 1H), 4,29 -4,24 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 3H), 4,00 -3,96 (м, 1H), 3,78 -3,69 (м, 3H), 3,63 -3,52 (м, 3H), 3,26 -3,24 (м, 1H), 2,31 -2,25 (м, 2H), 1,18 -1,14 (м, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
165	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	551,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 -12,16 (м, 1H), 8,76 -8,73 (м, 1H), 7,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,67 -7,59 (м, 2H),7,45 (с, 1H), 7,36 -7,31 (м, 1H), 7,30 -7,23 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 -4,88 (м, 1H),4,25 -4,12 (м, 4H), 3,77 -3,67 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,57 -3,53 (м, 1H), 3,48 -3,44 (м, 1H), 2,31 -2,26 (м, 2H),2,10 -2,04 (м, 1H), 1,66 -1,60 (м, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
166	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-(гидроксиметил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	551,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,63 -12,15 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 -7,59 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,36 -7,31 (м, 1H), 7,30 -7,23 (м, 1H), 6,93 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 -4,88 (м, 1H), 4,26 -4,12 (м, 4H),3,73 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,58 -3,45 (м, 2H), 2,31 -2,26 (м, 2H), 2,13 -2,04 (м, 1H), 1,69 -1,59 (м, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
168	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)бензамид	537,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,98 -8,90 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,81 -7,75 (м, 1H), 7,69 -7,65 (м, 1H),7,62 (с, 1H), 7,53 -7,42 (м, 2H), 7,36 -7,30 (м, 2H), 7,30 -7,23 (м, 1H), 6,97 -6,90 (м, 1H), 4,81 -4,70 (м, 4H), 4,19 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,79 -3,66 (м, 5H), 3,64 -3,59 (м, 2H), 2,33 -2,25 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
170	(R)-5-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид	531,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,99 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,41 -7,34 (м, 2H),7,28 -7,24 (м, 1H), 6,94 -6,91 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,88 -3,75 (м, 2H), 3,57 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 3,23 -3,19 (м, 2H), 2,79 -2,72 (м, 1H), 2,45 -2,29 (м, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,23 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
253	(S)-5-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-3-карбоксамид	531,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,98 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 8,37 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,39 -7,34 (м, 2Н),7,30 -7,23 (м, 1Н), 6,93 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,34 (с, 2Н), 3,88 -3,76 (м, 2Н), 3,57 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 3,22 -3,18 (м, 2Н),2,80 -2,71 (м, 1Н), 2,41 -2,32 (м, 3Н), 1,74 (с, 3Н), 1,24 (с, 3Н), 1,23 (с, 3Н) м.д.
171	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	546,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,07 -9,04 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,88 -7,85 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,32-7,26 (м, 3Н), 6,94 -6,93 (м, 1Н), 4,92-4,81 (м, 2Н), 4,23-4,20 (м, 3Н), 3,87(д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,77 -3,71 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 2,31-2,26 (м, 2Н), 1,69 (с, 3Н), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
254	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	546,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,06 (с, 1Н), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,88 -7,85 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,32-7,26 (м, 3Н), 6,93 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 4,92-4,81 (м, 2Н), 4,23-4,20 (м, 3Н), 3,87 (д, J = 11,6 Гц,1Н), 3,77 -3,71 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 10,5 Гц, 2Н), 2,31-2,26 (м, 2Н), 1,69 (с, 3Н), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6Н)
172	(4R)-4-циано-N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-метилхроман-6-карбоксамид	546,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,95 -8,92 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,82 -7,79 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,37-7,31 (м, 1Н), 7,30 -7,23 (м, 1Н), 7,03 -6,88 (м, 2Н), 4,41 -4,33 (м, 1Н), 4,32 -4,23 (м, 1Н), 4,22 -4,12 (м, 2Н), 3,76 -3,66 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 2,45 -2,41 (м, 1Н), 2,32 -2,17 (м, 3Н), 1,80 (с, 3Н), 1,18 (с, 3Н),1,16 (с, 3Н) м.д.
255	(4S)-4-циано-N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-метилхроман-6-карбоксамид	546,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 8,95 -8,92 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,82 -7,79 (м, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,36 -7,31 (м, 1Н), 7,29 -7,24 (м, 1Н), 6,99 -6,91 (м, 2Н), 4,41 -4,22 (м, 2Н), 4,21 -4,13 (м, 2Н), 3,77 -3,66 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 2,45 -2,41 (м, 1Н), 2,33 -2,15 (м, 3Н), 1,80 (с, 3Н), 1,18 (с, 3Н), 1,16 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
183	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-фтороксетан-3-ил)бензамид	525,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 9,09 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,96 (д, J = 8,0 Гц,1Н), 7,80 - 7,71 (м, 1Н), 7,68 -7,57 (м, 2Н), 7,46 (с, 1Н), 7,37 -7,22 (м, 2Н), 6,95-6,92 (м, 1Н), 5,10 -4,90 (м, 4Н), 4,23 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,74-3,70 (м, 2Н), 3,67 -3,56 (м, 2Н), 2,32-2,26 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
184	N-(2-((4-(3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензамид	523,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1Н), 9,03 -9,02 (м, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,90 -7,76 (м, 2Н),7,63 (с, 1Н), 7,54 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,37 -7,21 (м, 2Н), 6,95-6,94 (м, 1Н), 6,51 (с, 1Н), 4,84 -4,79 (м, 2Н), 4,77-4,72 (м, 2Н), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,74-3,71 (м, 2Н), 3,64-3,61 (м, 2Н), 2,29 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
186	(1R,2S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоксамид	561,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,38 -12,37 (м, 1Н), 8,78 -8,73 (м, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,69 -7,67 (м, 1Н), 7,61 (с, 1Н),7,44 (с, 1Н), 7,34 -7,32 (м, 1Н), 7,28 -7,24 (м, 2Н), 6,94 -6,91 (м, 1Н), 4,48 (д, J = 4,4 Гц, 1Н), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 2Н),3,78 -3,77 (м, 1Н), 3,74 -3,69 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 12,0 Гц, 2Н), 2,90 -2,82 (м, 2Н), 2,32 -2,28 (м, 2Н), 2,19 - 2,14 (м, 1Н), 2,04 -1,99 (м, 1Н), 1,93 -1,87 (м, 2Н), 1,80 - 1,77 (м, 1Н), 1,61 -1,59 (м, 2Н), 1,24 -1,23 (м, 1Н), 1,17 (д, J = 6,4 Гц,6Н) м.д.
256	(1S,2R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоксамид	561,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 -12,29 (м, 1Н), 8,77 -8,74 (м, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,69 -7,67 (м, 1Н), 7,61 (с, 1Н),7,44 (с, 1Н), 7,34 -7,32 (м, 1Н), 7,28 -7,24 (м, 2Н), 6,94 -6,91 (м, 1Н), 4,48 (д, J = 4,4 Гц, 1Н), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 2Н),3,78 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 3,74 -3,69 (м, 2Н), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 2,92 -2,84 (м, 2Н), 2,32 -2,28 (м, 2Н), 2,19 -2,16 (м, 1Н), 2,02 -1,98 (м, 1Н), 1,95 -1,86 (м, 2Н), 1,80 -1,77 (м, 1Н), 1,63 -1,56 (м, 2Н), 1,23 (с, 1Н), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
188	(1R,2R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоксамид	561,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,39 (шир. с,1Н), 8,84 -8,83 (м, 1Н), 7,73 -7,67 (м, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н),7,36 -7,32 (м, 1Н), 7,27 (д, J = 3,2 Гц, 2Н), 6,94 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,71 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 4,21 -4,14 (м, 2Н),4,09 -4,03 (м, 1Н), 3,76 -3,70 (м, 2Н), 3,65 -3,60 (м, 2Н), 2,94 -2,81 (м, 2Н), 2,47 -2,43 (м, 1Н), 2,30 (д, J = 11,2 Гц,2Н), 2,01 (д, J = 4,4, 1Н), 1,83 -1,66 (м, 5Н), 1,62 -1,53 (м, 1Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
189	(1S,2S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-гидрокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоксамид	561,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 -12,25 (м, 1Н), 8,84 -8,82 (м, 1Н), 7,76 -7,66 (м, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,36 -7,31 (м, 1Н), 7,27 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 6,94 (д, J = 1,6,Гц, 1Н), 4,71 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,05 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 3,76 -3,70 (м, 2Н), 3,63 (д, J = 11,8 Гц, 2Н), 2,92 -2,83 (м, 2Н), 2,46 -2,43 (м, 1Н), 2,33 -2,30 (м, 2Н), 2,05 -1,96 (м, 1Н), 1,84 -1,68 (м, 5Н), 1,61 -1,54 (м, 1Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
195	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-оксо-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-6'-карбоксамид	559,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,38 (с, 1Н), 8,88-8,78 (м, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,66-7,56 (м, 2Н),7,45 (с, 1Н), 7,38-7,32 (м, 2Н), 7,30-7,24 (м, 1Н), 6,94 (м, 1Н), 4,18 (м, 2Н), 3,76-3,69 (м, 2Н), 3,63 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 2,97 (м, 2Н), 2,44 (м, 2Н), 2,32-2,21 (м, 4Н), 2,17-2,08 (м, 2Н), 2,04-1,95 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
196	N-(2-((4-(3-(азетидин-1-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трет-бутил)бензамид	449,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1Н), 8,95-8,94 (м, 1Н), 7,94-7,93 (м, 1Н), 7,77 -7,67 (м, 1Н), 7,64 -7,54 (м, 2Н), 7,43-7,22 (м, 1Н), 7,21 (д, J = 4,8 Гц, 2Н), 6,96 (с, 1Н), 6,39-6,38 (м, 1Н), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,84-3,83 (м, 4Н),2,38 -2,28 (м, 2Н), 1,33 (с, 9Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
198	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензамид	559,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,08 -8,85 (м, 1H), 7,91 -7,85 (м, 1H), 7,84 -7,78 (м, 1H), 7,74 (с, 1H),7,31 -7,19 (м, 2H), 7,09 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,80 -4,73 (м, 1H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H),3,73 -3,64 (м, 4H), 3,58 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,39 -2,27 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
199	4-хлор-N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5-фтор-фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид	575,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 -12,41 (м, 1H), 9,03 -9,01 (м, 1H), 7,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 -7,72 (м, 2H),7,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,09 -7,07 (м, 1H), 6,76 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,79 -4,76 (м, 1H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,77 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,70 -3,66 (м, 4H), 2,57 -2,56 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
200	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензамид	541,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,00 -7,95 (м, 1H), 7,85 -7,79 (м, 1H), 7,57 -7,53 (м, 1H), 7,40 -7,35 (м, 2H),7,30 -7,24 (м, 1H), 7,21 -7,11 (м, 1H), 6,96 -6,89 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,86 -3,79 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,58 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 2,41 -2,32 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,24 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
202	4-трет-бутил-N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]пиридин-2-карбоксамид	508,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 9,10-9,07 (м, 1H), 8,60(д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 1,6 Гц, 1H),7,67-7,65 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц,1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H),4,25 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,29-2,27 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц,6H) м.д.
205	2-(трет-бутил)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изоникотинамид	508,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. с, 1H), 9,24-9,21 (м, 1H), 8,68 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,62-7,61 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,94-6,93 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,63 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,31-2,26 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
128	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]тиепин-8-карбоксамид-1,1-диоксид	569,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 -12,28 (м, 1H), 9,19-9,17 (м, 1H), 8,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 1H), 7,65 -7,55 (м, 2H), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,36 -7,32 (м, 1H), 7,30 -7,24 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 4,22 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,78 -3,67 (м, 2H), 3,63 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 3,46 -3,39 (м, 2H), 3,22 -3,15 (м, 2H), 2,33 -2,23 (м, 2H), 2,16 -2,08 (м, 2H), 1,76 (с, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
217	3-трет-бутил-N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	507,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,38 (с, 1H), 8,93 -8,91 (м, 1H), 7,93-7,92 (м, 1H), 7,72 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,63 -7,61 (м, 2H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,36 -7,32 (м, 1H), 7,8-7,26 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 4,20-4,18 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,29-2,26 (м, 2H), 1,32(с, 9H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
218	(R)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,81 -8,78 (м, 1H), 7,72 -7,69 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,34 -7,33 (м, 1H),7,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,78 -4,76 (м, 1H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,74 -3,70 (м, 2H),3,63 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 2,90 -2,86 (м, 2H), 2,32 -2,27 (м, 2H), 2,20 -2,17 (м, 1H), 1,77 -1,71 (м, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
219	(S)-N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	535,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,81 -8,78 (м, 1H), 7,70 -7,69 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34 -7,33 (м, 1H),7,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,78 -4,76 (м, 1H), 4,18 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,74 -3,70 (м, 2H),3,63 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,88 -2,86 (м, 2H), 2,32 -2,27 (м, 2H), 2,22 -2,17 (м, 1H), 1,77 -1,71 (м, 1H),1,24 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,17(с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
238	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-метилбензамид	537,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 -12,26 (м, 1H), 12,47 -12,24 (м, 1H), 8,85 -8,76 (м, 1H), 8,47 -8,36 (м, 1H), 7,85 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,67 -7,57 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,36 -7,32 (м, 1H), 7,30 -7,24 (м, 1H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 -6,88 (м, 1H), 4,70 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,17 d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,75 -3,69 (м, 2H), 3,63 (д, J = 5,6 Гц, 4H), 2,53 -2,53 (м, 3H), 2,33 -2,25 (м, 1H), 1,35 (с, 6H), 1,18 (д, J = 6,1 Гц, 6H) м.д.
244	4-хлор-N-[2-[[4-[3-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид	557,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,39 (с, 1H), 9,00 -8,97 (м, 1H), 7,96(д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 -7,73 (м, 1H),7,61(с, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44(с, 1H), 7,36 -7,31 (м, 1H), 7,30 -7,24 (м, 1H), 6,94 -6,93 (м, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,18 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,77 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,62 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 2,32 -2,26 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
247	3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-[2-[[4-[3-(4-гидрокси-1-пиперидил)фенил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	509,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,13 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97-7,97 (м, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 3H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,11-4,06 (м, 1H), 3,90-3,84 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 4H), 2,26-2,19 (м, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,35(с, 6H) м.д.
125	N-(2-((4-(3-((цис)-2,6-диметилморфолино)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(изопропилсульфонил)-4-метилбензамид	571,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41(с, 1H), 9,20-9,17 (м, 1H), 8,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 1H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,62 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,53 (с, 1H), 2,68(с, 3H), 2,32-2,26 (м, 2H), 1,19-1,16 (м, 12H) м.д.
126	3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-(3-морфолинофенил)тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	529,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56 -12,37 (м, 1H), 9,29 -9,26 (м, 1H), 8,42 -8,35 (м, 1H), 8,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H),8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 -7,76 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 -7,34 (м, 1H), 7,32 -7,22 (м, 1H), 6,94 -6,91 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,85 -3,71 (м, 4H), 3,56 -3,46 (м, 1H), 3,19 -3,12 (м, 4H), 1,19 (д, J = 6,8 Гц, 6H) м.д.

Пример 105. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 6** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединения 67.

Таблица 6.

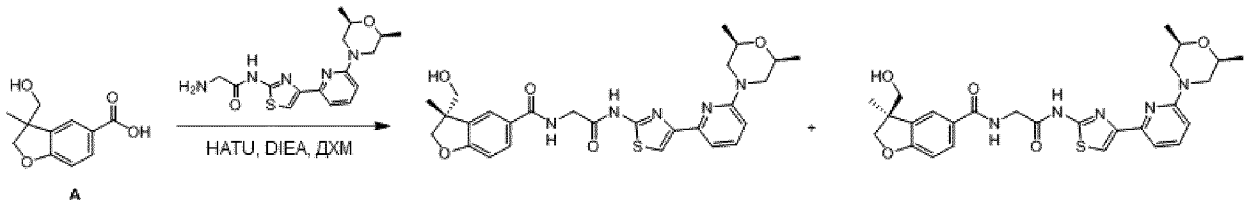
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
147	3-(1-цианоциклобутил)-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	498,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,77 -12,38 (м, 1Н), 9,10-9,08 (м, 1Н), 8,83 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 8,23-8,20 (м, 1Н), 8,01 -7,96 (м, 1Н), 7,93 -7,88 (м, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,72 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,69 -7,65 (м, 1Н), 7,62 -7,56 (м, 1Н), 7,49 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,68 -6,61 (м, 1Н), 4,24 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,53 (с, 3Н), 2,84 -2,75 (м, 2Н), 2,73 -2,67 (м, 2Н), 2,34-2,32 (м, 1Н), 2,10 -2,00 (м, 1Н) м.д.
173	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	493,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,34 (шир. с,1Н), 8,79 -8,77 (м, 1Н), 7,71 -7,68 (м, 2Н), 7,40 (с, 1Н), 7,28 (д, J = 7,6 Гц,1Н), 7,20 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,13 -7,10 (м, 1Н), 6,70 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,78 -4,75 (м, 1Н), 4,25 -4,23 (м, 2Н), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,37 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,26 -3,24 (м, 2Н), 2,88 -2,86 (м, 5Н), 2,21 -2,14 (м, 1Н), 1,76 -1,68 (м, 1Н),1,23 (с, 3Н) м.д.
174	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	493,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,33 (шир. д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,80 -8,77 (м, 1Н), 7,74 -7,68 (м, 2Н), 7,40 (с, 1Н), 7,28 -7,26 (м, 1Н), 7,20 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,13 -7,10 (м, 1Н), 6,70 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,78 -4,76 (м, 1Н), 4,25 -4,23 (м, 2Н),4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,38 -3,36 (м, 2Н), 3,26 -3,24 (м, 2Н), 2,88 (с, 5Н), 2,21 -2,14 (м, 1Н), 1,76 -1,68 (м, 1Н), 1,23 (с, 3Н) м.д.
175	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	476,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 8,82 -8,80 (м, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,08 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,81 -7,80 (м, 1Н), 7,74 -7,70 (м, 2Н), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,79-4,77 (м, 1Н),4,20-4,18 (м, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,39-3,38 (м, 2Н), 2,94 -2,83 (м, 2Н), 2,23 -2,13 (м, 1Н), 1,77-1,72 (м, 1Н), 1,25 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
257	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	476,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,82 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,80-7,79 (м, 1H), 7,75 - 7,58 (м, 4H), 7,29-7,28 (м, 1H), 4,93 - 4,62 (м, 1H), 4,20-4,19 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,37 - 3,32 (м, 2H), 2,88-2,87 (м, 2H), 2,19-2,18 (м, 1H), 1,74-1,73 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
176	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	505,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53-12,38 (м, 1H), 8,81 -8,78 (м, 1H), 8,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 -7,96 (м, 1H), 7,71-7,66 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,78 -4,75 (м, 1H), 4,17 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,58 -3,55 (м, 2H), 3,38 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,04(с, 3H), 3,01 -2,98 (м, 2H), 2,90-2,86 (м, 2H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,76 -1,69 (м, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.
258	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	505,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (шир. с, 1H), 8,82 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 2,0, 7,9 Гц,1H), 7,73 - 7,66 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,78 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 4,17 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,57 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,37 (шир. д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 3,00 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,91 - 2,85 (м, 2H), 2,22 - 2,14 (м, 1H), 1,72 (тд, J = 8,1, 12,7 Гц, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.
177	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	503,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,52 (шир. с,1H), 8,83-8,80 (м, 2H), 8,22-8,19 (м, 1H), 7,78(с, 1H), 7,71-7,69 (м, 3H), 7,49 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,52(с, 3H), 3,38-3,37 (м, 2H), 2,90-2,86 (м, 2H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
181	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	503,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,52 (с, 1H), 8,82-8,80 (м, 2H), 8,22 -8,20 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71-7,69 (м, 3H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,78 -4,75 (м, 1H), 4,19 (д, J = 6,0 Гц, 2H),3,52(с, 3H), 3,38 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,76 -7,71 (м, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.
178	(R)-3-(гидроксиметил)-N-(2-((4-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	461,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,60 -12,35 (м, 1H), 8,89 -8,77 (м, 1H), 8,58 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76 -7,67 (м, 2H), 7,59 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,48 -7,39 (м, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,20(д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,93 - 2,85 (м, 2H), 2,23 -2,14 (м, 1H), 1,78 -1,68 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
259	(S)-3-(гидроксиметил)-N-(2-((4-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	461,9	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (с, 1H), 8,86 - 8,79 (м, 1H), 8,61 - 8,56 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74 - 7,67 (м, 2H), 7,60 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,81 - 4,73 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,38 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (м, 2H), 2,23 - 2,14 (м, 1H), 1,78 - 1,68 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
179	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(1-метил-1H-индазол-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	476,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,47 (с, 1H), 8,83 -8,82 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,82-7,67 (м, 5H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,79-4,77 (м, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,38 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93-2,81 (м, 2H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
261	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(1-метил-1H-индазол-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	476,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,62 - 12,12 (м, 1H), 8,83 - 8,80 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 1H), 7,75 - 7,69 (м, 4H), 7,29 -7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,78 - 4,76 (м, 1H), 4,19 - 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,38 - 3,37 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 2,94 - 2,81 (м, 2H), 2,21 - 2,15 (м, 1H), 1,81 - 1,65 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
180	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	505,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,84-8,81 (м, 1H), 7,76 - 7,65 (м, 3H), 7,62 -7,53 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 2H),4,79 (с, 1H), 4,19-4,17 (м, 2H), 4,13 -4,05 (м, 1H), 3,38 (с, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,91-2,87 (м, 4H),2,59-2,57 (м, 2H), 2,26 - 2,11 (м, 1H), 1,75-1,71 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
260	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	505,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,69 - 11,99 (м, 1H), 8,81-8,80 (м, 1H), 7,75 - 7,65 (м, 3H), 7,61 - 7,53 (м, 2H), 7,28-7,27 (м, 2H), 4,78-4,77 (м, 1H), 4,18 -4,17 (м, 2H), 4,14 - 4,05 (м, 1H), 3,38-3,37 (м, 3H), 3,18-3,17 (м, 1H), 2,89-2,88 (м, 4H), 2,57-2,56 (м, 2H), 2,26 - 2,13 (м, 1H), 1,73-1,72 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.

Пример 106. Получение (S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамида (соединение 133) и (R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоксамида (соединение 132)



К раствору гидрохлоридндой соли 2-амино-N-[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]ацетамида (200 мг, 520,98 мкмоль), 3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидробензофуран-5-карбоновой кислоты (162,71 мг, 781,46 мкмоль) и HATU (297,14 мг, 781,46 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DIEA (336,66 мг, 2,60 ммоль, 453,72 мкл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с MeOH (3,0 мл) и МТБЭ (3,0 мл), собирали твердое вещество фильтрацией и концентрировали при пониженном давлении с получением грязно-белого твердого вещества. Неочищенный продукт разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH3H2O ИПС]; B%: 40%- 40%, 3,55 мин; 150 минмин) с получением пика 1 и пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением соединения 133 (27,53 мг, выход 9,7%) в виде грязно-белого

твердого вещества. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением соединения 132 (39,55 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества.

***Соединение 133*:**

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 538,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 (с, 1H), 8,72 - 8,69 (м, 1H), 7,76 - 7,72 (м, 3H), 7,71 - 7,60 (м, 1H), 7,25 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,83 - 6,78 (м, 2H), 5,07 - 5,04 (м, 1H), 4,57 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,26 - 4,14 (м, 5H), 3,65 - 3,61 (м, 2H), 3,60 - 3,42 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,18 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H) м.д.

Хиральная СЖХ: OD-3-ИПС (ДЭА)-40-3МЛ-35Т.lcm; Rt = 1,614 мин

***Соединение 132*:**

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 538,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 (с, 1H), 8,72 - 8,69 (м, 1H), 7,76 - 7,73 (м, 3H), 7,62 - 7,60 (м, 1H), 7,25 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,83 - 6,78 (м, 2H), 5,07 - 5,04 (м, 1H), 4,57 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,26 - 4,14 (м, 5H), 3,65 - 3,61 (м, 2H), 3,60 - 3,42 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 1,18 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H) м.д.

Хиральная СЖХ: OD-3-ИПС (ДЭА)-40-3МЛ-35Т.lcm; Rt = 2,052 мин.

Пример 107. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 7** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединения 133 и соединения 132.

Таблица 7.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
134	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(3S)-3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]бензамид	538,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 - 12,25 (м, 1H), 8,95 - 8,93 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,79 - 7,76 (м, 2H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,48 - 7,44 (м, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,04 - 4,01 (м, 2H), 3,84 - 3,77 (м, 2H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,31 - 2,27 (м, 1H), 2,18 - 2,12 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
140	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]индан-5-карбоксамид	536,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 - 12,36 (м, 1H), 8,79 - 8,74 (м, 1H), 8,47 - 8,46 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,25 (шир. д, J = 13,2 Гц, 2H), 4,16 (шир. д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,85 - 3,81 (м, 1H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 3,20 - 3,14 (м, 1H), 2,94 - 2,79 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,12 - 2,06 (м, 1H), 1,88 - 1,83 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,02 (д, J = 6,4 Гц, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
141	(3R)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]индан-5-карбоксамид	536,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,38 (шир. с, 1Н), 8,80 - 8,77 (м, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,65 - 7,61 (м, 1Н), 7,29 - 7,25 (м, 2Н), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,52 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 4,26 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,01 - 3,97 (м, 1Н), 3,67 - 3,59 (м, 2Н), 3,17 - 3,13 (м, 1Н), 2,96 - 2,88 (м, 1Н), 2,84 - 2,77 (м, 1Н), 2,45 - 2,39 (м, 2Н), 2,09 - 2,04 (м, 2Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н), 1,10 (д, J = 6,0 Гц, 3Н) м.д.
142	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]индан-5-карбоксамид	536,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 - 12,24 (м, 1Н), 8,79 - 8,76 (м, 1Н), 7,81 - 7,76 (м, 2Н), 7,68 - 7,59 (м, 2Н), 7,28 -7,24 (м, 2Н), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,52 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,01 -3,95 (м, 1Н), 3,64 - 3,60 (м, 2Н), 3,16 - 3,13 (м, 1Н), 2,95 - 2,87 (м, 1Н), 2,83 - 2,75 (м, 1Н), 2,43 - 2,37 (м, 2Н), 2,08 - 2,02 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н), 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3Н) м.д.
145	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фтор-5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид	542,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,60 - 8,51 (м, 1Н), 7,80 - 7,77 (м, 1Н), 7,71 (дд, J = 2,5, 7,2 Гц, 1Н), 7,66 - 7,60 (м, 1Н), 7,59 - 7,54 (м, 1Н), 7,28 - 7,21 (м, 2Н), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,26 (шир. д, J = 11,7 Гц, 2Н), 4,22 (шир. д, J = 5,9 Гц, 2Н), 3,68 - 3,59 (м, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 2,42 (шир. с, 2Н), 1,24 (с, 6Н), 1,19 (д, J = 6,1 Гц, 6Н) м.д.
152	(R)-3-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	531,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,58 - 12,21 (м, 1Н), 8,99 (т, J = 5,8 Гц, 1Н), 8,00 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 7,87 (дд, J = 1,6, 7,9 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,62 (дд, J = 7,5, 8,4 Гц, 1Н), 7,45 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,20 (дд, J = 1,9, 5,7 Гц, 2Н), 3,68 - 3,57 (м, 2Н), 3,13 - 2,97 (м, 2Н), 2,65 - 2,57 (м, 1Н), 2,41 (дд, J = 10,6, 12,7 Гц, 2Н), 2,24 (тд, J = 7,2, 13,1 Гц, 1Н), 1,66 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,2 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
262	(S)-3-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	531,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1Н), 8,99 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,99 (д, J = 1,1 Гц, 1Н), 7,86 (дд, J = 1,5, 7,9 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,61 (дд, J = 7,5, 8,4 Гц, 1Н), 7,44 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,79 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 4,30 - 4,16 (м, 4Н), 3,69 - 3,56 (м, 2Н), 3,05 (шир. т, J = 7,0 Гц, 2Н), 2,63 - 2,60 (м, 1Н), 2,41 (дд, J = 10,8, 12,7 Гц, 2Н), 2,24 (тд, J = 7,2, 13,1 Гц, 1Н), 1,65 (с, 3Н), 1,17 (д, J = 6,2 Гц, 6Н), 1,03 (д, J = 6,1 Гц, 1Н) м.д.
153	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	547,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1Н), 8,94 - 8,92 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,82 - 7,77 (м, 2Н), 7,64 - 7,62 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,39 - 4,33 (м, 1Н), 4,31 - 4,22 (м, 3Н), 4,21 - 4,16 (м, 2Н), 3,68 - 3,58 (м, 2Н), 2,45 - 2,38 (м, 3Н), 2,24 - 2,17 (м, 1Н), 1,80 (с, 3Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.
159	(R)-3-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	547,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,91 - 11,88 (м, 1Н), 8,99 - 8,96 (м, 1Н), 7,98 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,88 - 7,86 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,80 - 5,72 (м, 1Н), 4,29 - 4,17 (м, 4Н), 3,73 - 3,57 (м, 4Н), 3,05 - 3,01 (м, 2Н), 2,48 - 2,38 (м, 4Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.
160	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	538,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. д, J = 1,6 Гц, 1Н), 8,94 - 8,91 (м, 1Н), 7,80 - 7,75 (м, 3Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,46 - 7,42 (м, 2Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,32 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 4,29 - 4,23 (м, 3Н), 4,20 - 4,16 (м, 3Н), 4,00 - 3,96 (м, 1Н), 3,78 - 3,63 (м, 1Н), 3,62 - 3,56 (м, 3Н), 3,28 - 3,23 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
161	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)индан-5-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 - 12,32 (м, 1Н), 8,79 - 8,77 (м, 1Н), 8,48 - 8,44 (м, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,70 - 7,68 (м, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,78 - 4,75 (м, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (шир. д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,67 - 3,61 (м, 3Н), 3,52 - 3,49 (м, 1Н), 3,25 - 3,22 (м, 1Н), 2,91 - 2,86 (м, 2Н), 2,44 - 2,41 (м, 2Н), 2,20 - 2,16 (м, 1Н), 1,90 - 1,85 (м, 1Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
162	(3R)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)индан-5-карбоксамид	522,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 - 12,12 (м, 1H), 8,80 - 8,77 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,70 - 7,68 (м, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,78 - 4,75 (м, 1H), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2H), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,66 - 3,60 (м, 3H), 3,51 - 3,49 (м, 1H), 3,25 - 3,22 (м, 1H), 2,92 - 2,84 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,22 - 2,13 (м, 1H), 1,92 - 1,83 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
182	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[1-(гидроксиметил)циклопропил]бензамид	522,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. д, J = 3,7 Гц, 1H), 8,97 - 8,82 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (м, 1H), 7,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (м, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,70 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,29 - 4,22 (м, 2H), 4,18 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,68 - 3,60 (м, 2H), 3,57 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,2 Гц, 6H), 0,90 - 0,85 (м, 2H), 0,81 - 0,76 (м, 2H) м.д.
187	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)бензамид	522,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,98 - 8,95 (м, 1H), 7,78 - 7,77 (м, 3H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 2H), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,86 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,25 (шир. д, J = 12,0 Гц, 2H), 4,20 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,64 - 3,61 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,18 (шир. д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
223	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	536,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,36 (шир. с, 1H), 8,88 - 8,68 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 2H), 7,64 - 7,59 (м, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 2H), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,79 - 4,73 (м, 1H), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2H), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,68 - 3,59 (м, 2H), 3,37 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,91 - 2,84 (м, 2H), 2,45 - 2,38 (м, 2H), 2,22 - 2,14 (м, 1H), 1,77 - 1,68 (м, 1H), 1,23 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
224	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)-3-метилиндан-5-карбоксамид	536,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,54 - 12,26 (м, 1Н), 8,92 - 8,66 (м, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,73 - 7,68 (м, 2Н), 7,65 - 7,59 (м, 1Н), 7,31 - 7,23 (м, 2Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,79 - 4,73 (м, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,68 - 3,58 (м, 2Н), 3,38 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,92 - 2,84 (м, 2Н), 2,45 - 2,38 (м, 2Н), 2,23 - 2,14 (м, 1Н), 1,78 - 1,68 (м, 1Н), 1,23 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
237	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-метилбензамид	538,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 - 12,19 (м, 1Н), 8,82 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,67 - 7,59 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 6,83 - 6,78 (м, 1Н), 4,71 (т, J = 5,4 Гц, 1Н), 4,26 (шир. д, J = 12,2 Гц, 2Н), 4,17 (шир. д, J = 5,7 Гц, 2Н), 4,20 - 4,14 (м, 1Н), 3,63 (шир. д, J = 5,5 Гц, 4Н), 2,54 - 2,53 (м, 3Н), 2,43 - 2,39 (м, 2Н), 1,35 (с, 5Н), 1,36 (шир. с, 1Н), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 6Н) м.д.
241	4-хлор-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид	558,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (шир. с, 1Н), 9,03 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,74 (дд, J = 2,0, 8,3 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J = 7,4, 8,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,4 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 4,78 (т, J = 5,3 Гц, 1Н), 4,26 (шир. д, J = 11,5 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,77 (д, J = 5,4 Гц, 2Н), 3,63 (ддд, J = 2,5, 6,3, 10,2 Гц, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,41 (с, 6Н), 1,18 (д, J = 6,1 Гц, 6Н) м.д.
271	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-метилизохроман-6-карбоксамид	522,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,32 (с, 1Н), 8,88 - 8,85 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,73 - 7,66 (м, 2Н), 7,69 - 7,60 (м, 1Н), 7,29 - 7,25 (м, 2Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,83 - 4,80 (м, 1Н), 4,26 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,09 - 4,04 (м, 1Н), 3,75 - 3,71 (м, 1Н), 3,66 - 3,61 (м, 2Н), 3,03 - 2,88 (м, 1Н), 2,76 - 2,71 (м, 1Н), 2,45 - 2,39 (м, 2Н), 1,47 (д, J = 6,4 Гц, 3Н), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
272	(R)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторхроман-6-карбоксамид	576,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,94 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,62 - 7,60 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,98 - 6,64 (м, 2Н), 4,50 - 4,35 (м, 1Н), 4,32 - 4,08 (м, 5Н), 3,64 - 3,61 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 4Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
273	(S)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторхроман-6-карбоксамид	576,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,91 - 8,88 (м, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,94 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,97 - 6,61 (м, 2Н), 4,52 - 4,38 (м, 1Н), 4,29 - 4,16 (м, 5Н), 3,68 - 3,56 (м, 2Н), 2,46 - 2,35 (м, 4Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.
282	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4,4-диметилизохроман-6-карбоксамид	536,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 - 12,34 (м, 1Н), 8,94 - 8,91 (м, 1Н), 7,95 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,73 - 7,57 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,77 (с, 2Н), 4,31 - 4,16 (м, 4Н), 3,69 - 3,56 (м, 4Н), 2,43 - 2,38 (м, 2Н), 1,34 - 1,23 (м, 6Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
296	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепин-7-карбоксамид	522,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,38 (с, 1Н), 8,87 - 8,85 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,77 - 7,73 (м, 2Н), 7,67 - 7,60 (м, 2Н), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,65 (с, 2Н), 4,25 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,17 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,97 - 3,94 (м, 2Н), 3,63 - 3,61 (м, 2Н), 3,04 - 3,01 (м, 2Н), 2,41 (шир. д, J = 2,0 Гц, 2Н), 1,75 - 1,73 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
300	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксамид	550,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 9,10 (м, 1Н), 8,47 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,84 - 7,74 (м, 2Н), 7,65-7,63 (м, 1Н), 7,27 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,80 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 4,75 (с, 2Н), 4,59 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 4,30 - 4,20 (м, 4Н), 4,16 (с, 2Н), 3,73 - 3,57 (м, 2Н), 2,45-2,39 (м, 2Н), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
304	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	556,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1Н), 9,03 - 9,00 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,66 - 7,60 (м, 2Н), 7,56 - 7,52 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,58 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 4,37 - 4,11 (м, 8Н), 3,82 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 3,65 - 3,60 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,21 -1,14 (м, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
318	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(6-фтор-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)бензамид	566,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,07 - 9,01 (м, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,66 - 7,60 (м, 2Н), 7,58 - 7,53 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,73 (с, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,67 - 3,60 (м, 2Н), 3,00 - 2,91 (м, 2Н), 2,87 - 2,78 (м, 2Н), 2,42 (д, J = 2,0 Гц, 2Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
320	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,92 - 8,85 (м, 1Н), 8,46 (с, 0,5Н), 7,81 (с, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,71 - 7,66 (м, 1Н), 7,65 - 7,58 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,81 - 4,65 (м, 2Н), 4,25 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,93 - 3,86 (м, 1Н), 3,64 - 3,57 (м, 3Н), 2,98 - 2,88 (м, 1Н), 2,45 - 2,36 (м, 2Н), 1,26 (д, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
321	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,94 - 8,87 (м, 1Н), 8,45 (с, 0,3Н), 7,82 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,73 - 7,59 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,81 - 4,68 (м, 2Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,95 - 3,88 (м, 1Н), 3,66 - 3,58 (м, 3Н), 3,03 - 2,87 (м, 1Н), 2,46 - 2,38 (м, 2Н), 1,27 (д, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
338	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-карбоксамид	522,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,37 (с, 1Н), 8,79 - 8,76 (м, 1Н), 7,76 - 7,74 (м, 2Н), 7,66 - 7,64 (м, 1Н), 7,64 - 7,62 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,00 - 3,97 (м, 2Н), 3,63 - 3,62 (м, 2Н), 2,82 - 2,79 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,91 - 1,89 (м, 2Н), 1,69 - 1,62 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
346	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	522	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. с, 1Н), 9,00 - 8,82 (м, 1Н), 7,79 (д, J = 17,2 Гц, 2Н), 7,73 - 7,57 (м, 2Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,74 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 4,32 - 4,15 (м, 4Н), 3,95 - 3,85 (м, 1Н), 3,70 - 3,55 (м, 3Н), 2,94 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 2,45 - 2,38 (м, 2Н), 1,26 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
349	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (шир. с, 1Н), 9,15 - 9,06 (м, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,83 - 7,81 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,78 - 4,56 (м, 4Н), 4,30 - 4,18 (м, 4Н), 4,14 - 4,07 (м, 1Н), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,63 - 3,62 (м, 2Н), 2,96 - 2,85 (м, 1Н), 2,75 - 2,63 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
350	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (шир. с, 1Н), 9,11 - 9,08 (м, 1Н), 8,47 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,83 - 7,81 (м, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,27 - 7,25 (м, 1Н), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,75 - 4,58 (м, 4Н), 4,29 - 4,21 (м, 4Н), 4,10 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,67 - 3,59 (м, 2Н), 2,95 - 2,86 (м, 1Н), 2,72 - 2,64 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
357	3-((1S,3S)-1,3-дифторциклобутил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	542,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,07 (м, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,70 - 7,48 (м, 3Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,27 - 5,00 (м, 1Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,22 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,64-3,62 (м, 2Н), 3,26 - 3,11 (м, 2Н), 3,01 - 2,79 (м, 2Н), 2,45-2,39 (м, 2Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
358	3-((1R,3R)-1,3-дифторциклобутил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	542,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 - 12,26 (м, 1Н), 9,08 (м, 1Н), 8,00 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,92 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,70 - 7,54 (м, 3Н), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,67 - 5,36 (м, 1Н), 4,25 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,67 - 3,59 (м, 2Н), 3,18 - 2,99 (м, 2Н), 2,97 - 2,77 (м, 2Н), 2,44-2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
360	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[хроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,93 (м, 1Н), 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,83 - 7,73 (м, 2Н), 7,63 (м, 1Н), 7,27 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,83 (м, 2Н), 4,68 - 4,56 (м, 2Н), 4,32 - 4,16 (м, 6Н), 3,68 - 3,60 (м, 2Н), 3,06 - 2,95 (м, 1Н), 2,72 - 2,63 (м, 1Н), 2,43 - 2,23 (м, 4Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
366	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	508,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (шир. с, 1H), 8,89 - 8,86 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 2H), 7,62 - 7,60 (м, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,26 - 4,23 (м, 2H), 4,17 - 4,16 (м, 2H), 3,91 - 3,90 (м, 2H), 3,69 - 3,56 (м, 2H), 2,85 - 2,83 (м, 2H), 2,43 - 2,38 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
370	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)хроман-6-карбоксамид	508,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,26 (шир. с, 1H), 8,77 - 8,66 (м, 1H), 7,79 - 7,74 (м, 1H), 7,70 - 7,59 (м, 3H), 7,30 - 7,20 (м, 1H), 6,82 - 6,79 (м, 2H), 4,30 - 4,23 (м, 2H), 4,22 - 4,17 (м, 2H), 4,17 - 4,11 (м, 2H), 3,69 - 3,58 (м, 2H), 2,83 - 2,75 (м, 2H), 2,42 - 2,33 (м, 2H), 1,92 - 1,90 (м, 2H), 1,23 -1,18 (м, 6H) м.д.
376	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 9,08 - 9,05 (м, 1H), 8,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,83 - 7,81 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,77 - 4,59 (м, 4H), 4,29 - 4,19 (м, 4H), 4,10 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,70 - 3,56 (м, 2H), 2,95 - 2,85 (м, 1H), 2,72 - 2,65 (м, 1H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
381	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[хроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксамид	550,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,95 - 8,92 (м, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73 - 7,71 (м, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,17 - 4,12 (м, 2H), 3,68 - 3,58 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,35 - 2,30 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
384	1-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-метилизохроман-7-карбоксамид	547,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 9,08 - 9,04 (м, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,27 - 4,20 (м, 5H), 3,94 - 3,88 (м, 1H), 3,65 - 3,62 (м, 2H), 3,11 - 3,10 (м, 1H), 2,85 - 2,81 (м, 1H), 2,41 - 2,38 (м, 2H), 1,94 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
385	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4,4-дифторизохроман-6-карбоксамид	544,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (шир. с, 1H), 9,21 - 9,05 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,68 - 7,54 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,29 - 4,15 (м, 6H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 2,43 - 2,38 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
395	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-изопропил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамид	551,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,68 (с, 1H), 7,63 - 7,55 (м, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 2H), 7,16 - 7,15 (м, 1H), 6,80 - 6,70 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,31 - 4,20 (м, 7H), 3,80 - 3,68 (м, 2H), 2,51 - 2,45 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,22 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
405	рац-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)хроман-6-карбоксамид	533,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,78 (м, , 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 3H), 4,30 - 4,21 (м, 4H), 3,79 - 3,68 (м, 2H), 2,53 - 2,44 (м, , 2H), 2,43 - 2,28 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
409	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	540,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1H), 9,06 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 - 4,81 (м, 1H), 4,77 - 4,68 (м, 1H), 4,32 - 4,17 (м, 4H), 4,13 - 4,01 (м, 1H), 3,90 - 3,77 (м, 1H), 3,69 - 3,56 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 1,75 - 1,63 (м, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
410	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,2-дифторспиро[циклопропан-1,4'-изохроман]-6'-карбоксамид	570,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 8,97-8,95 (м, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 2H), 7,67 - 7,59 (м, 2H), 7,28-7,26 (8, 2H), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,00 - 4,85 (м, 2H), 4,28 - 4,25 (м, 2H), 4,22 - 4,20 (м, 2H), 3,98 - 3,92 (м, 1H), 3,89 - 3,83 (м, 1H), 3,68 - 3,59 (м, 2H), 2,42 (шир. с, 3H), 1,95 - 1,87 (м, 1H), 1,19 -1,17 (м, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
411	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,2-дифторспиро[циклопропан-1,4'-изохроман]-6'-карбоксамид	570,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 8,97 - 8,95 (м, 1Н), 7,86 - 7,74 (м, 2Н), 7,67 - 7,59 (м, 2Н), 7,28 - 7,26 (8, 2Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,00 - 4,85 (м, 2Н), 4,28-4,25 (м, 2Н), 4,22 - 4,20 (м, 2Н), 3,98 - 3,92 (м, 1Н), 3,89 - 3,83 (м, 1Н), 3,68 - 3,59 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,95 - 1,87 (м, 1Н), 1,19 -1,17 (м, 6Н) м.д.
412	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	540,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (шир. с, 1Н), 9,09 - 9,06 (м, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,28 - 7,25 (м, 2Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,91 - 4,69 (м, 2Н), 4,31 - 4,18 (м, 4Н), 4,08 - 4,06 (м, 1Н), 3,93 - 3,77 (м, 1Н), 3,64 - 3,60 (м, 2Н), 2,44 - 2,39 (м, 2Н), 1,75 - 1,62 (м, 3Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
413	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((цис)-4-гидрокси-3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензамид	552,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 - 12,36 (м, 1Н), 8,95 - 8,92 (м, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,77 - 7,74 (м, 2Н), 7,64 - 7,57 (м, 2Н), 7,46 - 7,42 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,33 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 4,33 - 4,18 (м, 5Н), 4,05 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 3,87 - 3,81 (м, 2Н), 3,64 - 3,61 (м, 2Н), 3,55 - 3,52 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,32 - 1,31 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
420	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	547	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 9,09 (д, J = 6,8 Гц, 1Н), 8,13 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,92 - 7,87 (м, 1Н), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,63 - 7,62 (м, 1Н), 7,31 - 7,26 (м, 2Н), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,92 - 4,85 (м, 2Н), 4,27 - 4,22 (м, 5Н), 3,89 - 3,84 (м, 1Н), 3,63 (с, 2Н), 2,44 (д, J = 12,4 Гц, 2Н), 1,70 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 1,18 - 1,17 (м, 6Н) м.д.
421	(S)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	547	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1Н), 9,09 - 9,06 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,88 - 7,86 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,62 - 7,60 (м, 1Н), 7,30 -7,24 (м, 2Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,92 - 4,85 (м, 2Н), 4,27 - 4,20 (м, 5Н), 3,86 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,63 - 3,61 (м, 2Н), 2,41 - 2,38 (м, 2Н), 1,69 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
425	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	538,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 - 12,24 (м, 1Н), 8,95 - 8,82 (м, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,76 - 7,74 (м, 2Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,48 - 7,46 (м, 1Н), 7,43 - 7,39 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,92 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 4,39 - 4,36 (м, 1Н), 4,25 (д, J = 12,8 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,10 - 4,06 (м, 1Н), 4,02 - 3,97 (м, 2Н), 3,74 - 3,71 (м, 1Н), 3,66 - 3,58 (м, 3Н), 2,41 (с, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
426	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((цис)-1-фтор-3-метоксициклобутил)бензамид	554,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 - 12,29 (м, 1Н), 9,22 - 8,97 (м, 1Н), 7,97 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 7,93 - 7,86 (м, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,67 - 7,60 (м, 2Н), 7,59 - 7,53 (м, 1Н), 7,32 - 7,20 (м, 1Н), 6,85 - 6,76 (м, 1Н), 4,37 - 4,15 (м, 5Н), 3,69 - 3,60 (м, 2Н), 3,23 (с, 3Н), 2,98 - 2,81 (м, 2Н), 2,47 - 2,37 (м, 4Н), 1,18 (с, 6Н) м.д.
441	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((R)-3-фтортетрагидрофуран-3-ил)бензамид	540,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,06 - 9,03 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,58 - 7,54 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,29 - 4,04 (м, 7Н), 3,97 - 3,85 (м, 1Н), 3,66 - 3,59 (м, 2Н), 2,62 - 2,59 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
406	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[циклопропан-1,4'-изохроман]-6'-карбоксамид	534,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. с, 1Н), 8,90 - 8,87 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,66 - 7,59 (м, 2Н), 7,31 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 4,25 (шир. д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,67 (с, 2Н), 3,67 - 3,62 (м, 2Н), 2,44 - 2,39 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н), 1,10 - 1,04 (м, 2Н), 0,99 - 0,91 (м, 2Н) м.д.
134	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(3S)-3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]бензамид	538,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 - 12,25 (м, 1Н), 8,95 - 8,93 (м, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,79 - 7,76 (м, 2Н), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,48 - 7,44 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,52 (с, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,04 - 4,01 (м, 2Н), 3,84 - 3,77 (м, 2Н), 3,66 - 3,59 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 2,31 - 2,27 (м, 1Н), 2,18 - 2,12 (м, 1Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
140	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]индан-5-карбоксамид	536,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 - 12,36 (м, 1H), 8,79 - 8,74 (м, 1H), 8,47 - 8,46 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,25 (шир. д, J = 13,2 Гц, 2H), 4,16 (шир. д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,85 - 3,81 (м, 1H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 3,20 - 3,14 (м, 1H), 2,94 - 2,79 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,12 - 2,06 (м, 1H), 1,88 - 1,83 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,02 (д, J = 6,4 Гц, 3H) м.д.
141	(3R)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]индан-5-карбоксамид	536,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,38 (шир. с, 1H), 8,80 - 8,77 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,61 (м, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,26 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,01 - 3,97 (м, 1H), 3,67 - 3,59 (м, 2H), 3,17 - 3,13 (м, 1H), 2,96 - 2,88 (м, 1H), 2,84 - 2,77 (м, 1H), 2,45 - 2,39 (м, 2H), 2,09 - 2,04 (м, 2H), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,10 (д, J = 6,0 Гц, 3H) м.д.
142	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]индан-5-карбоксамид	536,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 - 12,24 (м, 1H), 8,79 - 8,76 (м, 1H), 7,81 - 7,76 (м, 2H), 7,68 - 7,59 (м, 2H), 7,28 -7,24 (м, 2H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2H), 4,16 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,01 -3,95 (м, 1H), 3,64 - 3,60 (м, 2H), 3,16 - 3,13 (м, 1H), 2,95 - 2,87 (м, 1H), 2,83 - 2,75 (м, 1H), 2,43 - 2,37 (м, 2H), 2,08 - 2,02 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,09 (д, J = 6,0 Гц, 3H) м.д.
145	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-2-фтор-5-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид	542,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,60 - 8,51 (м, 1H), 7,80 - 7,77 (м, 1H), 7,71 (дд, J = 2,5, 7,2 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 1H), 7,59 - 7,54 (м, 1H), 7,28 - 7,21 (м, 2H), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,26 (шир. д, J = 11,7 Гц, 2H), 4,22 (шир. д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,68 - 3,59 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,42 (шир. с, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,19 (д, J = 6,1 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
152	(R)-3-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	531,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,58 - 12,21 (м, 1H), 8,99 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 7,5, 8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,25 (шир. д, J = 11,2 Гц, 2H), 4,20 (дд, J = 1,9, 5,7 Гц, 2H), 3,68 - 3,57 (м, 2H), 3,13 - 2,97 (м, 2H), 2,65 - 2,57 (м, 1H), 2,41 (дд, J = 10,6, 12,7 Гц, 2H), 2,24 (тд, J = 7,2, 13,1 Гц, 1H), 1,66 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,2 Гц, 6H) м.д.
262	(S)-3-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	531,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1H), 8,99 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 1,5, 7,9 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 7,5, 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,30 - 4,16 (м, 4H), 3,69 - 3,56 (м, 2H), 3,05 (шир. т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,63 - 2,60 (м, 1H), 2,41 (дд, J = 10,8, 12,7 Гц, 2H), 2,24 (тд, J = 7,2, 13,1 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,17 (д, J = 6,2 Гц, 6H), 1,03 (д, J = 6,1 Гц, 1H) м.д.
153	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	547,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1H), 8,94 - 8,92 (м, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,77 (м, 2H), 7,64 - 7,62 (м, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,33 (м, 1H), 4,31 - 4,22 (м, 3H), 4,21 - 4,16 (м, 2H), 3,68 - 3,58 (м, 2H), 2,45 - 2,38 (м, 3H), 2,24 - 2,17 (м, 1H), 1,80 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
159	(R)-3-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	547,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,91 - 11,88 (м, 1H), 8,99 - 8,96 (м, 1H), 7,98 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,80 - 5,72 (м, 1H), 4,29 - 4,17 (м, 4H), 3,73 - 3,57 (м, 4H), 3,05 - 3,01 (м, 2H), 2,48 - 2,38 (м, 4H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
160	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	538,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,94 - 8,91 (м, 1H), 7,80 - 7,75 (м, 3H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,46 - 7,42 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,32 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,29 - 4,23 (м, 3H), 4,20 - 4,16 (м, 3H), 4,00 - 3,96 (м, 1H), 3,78 - 3,63 (м, 1H), 3,62 - 3,56 (м, 3H), 3,28 - 3,23 (м, 1H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
161	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)индан-5-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 - 12,32 (м, 1Н), 8,79 - 8,77 (м, 1Н), 8,48 - 8,44 (м, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,70 - 7,68 (м, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,78 - 4,75 (м, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (шир. д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,67 - 3,61 (м, 3Н), 3,52 - 3,49 (м, 1Н), 3,25 - 3,22 (м, 1Н), 2,91 - 2,86 (м, 2Н), 2,44 - 2,41 (м, 2Н), 2,20 - 2,16 (м, 1Н), 1,90 - 1,85 (м, 1Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
162	(3R)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)индан-5-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,35 - 12,12 (м, 1Н), 8,80 - 8,77 (м, 1Н), 8,43 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,70 - 7,68 (м, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,78 - 4,75 (м, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,66 - 3,60 (м, 3Н), 3,51 - 3,49 (м, 1Н), 3,25 - 3,22 (м, 1Н), 2,92 - 2,84 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 2,22 - 2,13 (м, 1Н), 1,92 - 1,83 (м, 1Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
182	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-[1-(гидроксиметил)циклопропил]бензамид	522,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. д, J = 3,7 Гц, 1Н), 8,97 - 8,82 (м, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,70 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,65 - 7,59 (м, 1Н), 7,50 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,43 - 7,36 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 4,70 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 4,29 - 4,22 (м, 2Н), 4,18 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,68 - 3,60 (м, 2Н), 3,57 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,2 Гц, 6Н), 0,90 - 0,85 (м, 2Н), 0,81 - 0,76 (м, 2Н) м.д.
187	N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(3-метилоксетан-3-ил)бензамид	522,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,98 - 8,95 (м, 1Н), 7,78 - 7,77 (м, 3Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,50 - 7,42 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,86 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,58 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,25 (шир. д, J = 12,0 Гц, 2Н), 4,20 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,64 - 3,61 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,66 (с, 3Н), 1,18 (шир. д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
223	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	536,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,36 (шир. с, 1Н), 8,88 - 8,68 (м, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,72 - 7,67 (м, 2Н), 7,64 - 7,59 (м, 1Н), 7,30 - 7,22 (м, 2Н), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,79 - 4,73 (м, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,68 - 3,59 (м, 2Н), 3,37 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,91 - 2,84 (м, 2Н), 2,45 - 2,38 (м, 2Н), 2,22 - 2,14 (м, 1Н), 1,77 - 1,68 (м, 1Н), 1,23 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
224	(3S)-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(гидроксиметил)-3-метилиндан-5-карбоксамид	536,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,54 - 12,26 (м, 1Н), 8,92 - 8,66 (м, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,73 - 7,68 (м, 2Н), 7,65 - 7,59 (м, 1Н), 7,31 - 7,23 (м, 2Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,79 - 4,73 (м, 1Н), 4,25 (шир. д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,68 - 3,58 (м, 2Н), 3,38 (шир. д, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,92 - 2,84 (м, 2Н), 2,45 - 2,38 (м, 2Н), 2,23 - 2,14 (м, 1Н), 1,78 - 1,68 (м, 1Н), 1,23 (с, 3Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
237	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-4-метилбензамид	538,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 - 12,19 (м, 1Н), 8,82 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,67 - 7,59 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 6,83 - 6,78 (м, 1Н), 4,71 (т, J = 5,4 Гц, 1Н), 4,26 (шир. д, J = 12,2 Гц, 2Н), 4,17 (шир. д, J = 5,7 Гц, 2Н), 4,20 - 4,14 (м, 1Н), 3,63 (шир. д, J = 5,5 Гц, 4Н), 2,54 - 2,53 (м, 3Н), 2,43 - 2,39 (м, 2Н), 1,35 (с, 5Н), 1,36 (шир. с, 1Н), 1,19 (д, J = 6,2 Гц, 6Н) м.д.
241	4-хлор-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид	558,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (шир. с, 1Н), 9,03 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,74 (дд, J = 2,0, 8,3 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J = 7,4, 8,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,4 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 4,78 (т, J = 5,3 Гц, 1Н), 4,26 (шир. д, J = 11,5 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 5,8 Гц, 2Н), 3,77 (д, J = 5,4 Гц, 2Н), 3,63 (ддд, J = 2,5, 6,3, 10,2 Гц, 2Н),2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,41 (с, 6Н), 1,18 (д, J = 6,1 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
271	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-метилизохроман-6-карбоксамид	522,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,32 (с, 1Н), 8,88 - 8,85 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,73 - 7,66 (м, 2Н), 7,69 - 7,60 (м, 1Н), 7,29 - 7,25 (м, 2Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,83 - 4,80 (м, 1Н), 4,26 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,09 - 4,04 (м, 1Н), 3,75 - 3,71 (м, 1Н), 3,66 - 3,61 (м, 2Н), 3,03 - 2,88 (м, 1Н), 2,76 - 2,71 (м, 1Н), 2,45 - 2,39 (м, 2Н), 1,47 (д, J = 6,4 Гц, 3Н), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
272	(R)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторхроман-6-карбоксамид	576,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,94 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,62 - 7,60 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,98 - 6,64 (м, 2Н), 4,50 - 4,35 (м, 1Н), 4,32 - 4,08 (м, 5Н), 3,64 - 3,61 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 4Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.
273	(S)-4-(дифторметил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторхроман-6-карбоксамид	576,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,91 - 8,88 (м, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,94 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,06 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 6,97 - 6,61 (м, 2Н), 4,52 - 4,38 (м, 1Н), 4,29 - 4,16 (м, 5Н), 3,68 - 3,56 (м, 2Н), 2,46 - 2,35 (м, 4Н), 1,19 (с, 3Н), 1,17 (с, 3Н) м.д.
282	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4,4-диметилизохроман-6-карбоксамид	536,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 - 12,34 (м, 1Н), 8,94 - 8,91 (м, 1Н), 7,95 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,73 - 7,57 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,77 (с, 2Н), 4,31 - 4,16 (м, 4Н), 3,69 - 3,56 (м, 4Н), 2,43 - 2,38 (м, 2Н), 1,34 - 1,23 (м, 6Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
296	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепин-7-карбоксамид	522,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,38 (с, 1Н), 8,87 - 8,85 (т, J = 5,7 Гц, 1Н), 7,77 - 7,73 (м, 2Н), 7,67 - 7,60 (м, 2Н), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,65 (с, 2Н), 4,25 (д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,17 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,97 - 3,94 (м, 2Н), 3,63 - 3,61 (м, 2Н), 3,04 - 3,01 (м, 2Н), 2,41 (шир. д, J = 2,0 Гц, 2Н), 1,75 - 1,73 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
300	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксамид	550,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 9,10 (м, 1Н), 8,47 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,84 - 7,74 (м, 2Н), 7,65-7,63 (м, 1Н), 7,27 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,80 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 4,75 (с, 2Н), 4,59 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 4,30 - 4,20 (м, 4Н), 4,16 (с, 2Н), 3,73 - 3,57 (м, 2Н), 2,45-2,39 (м, 2Н), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
304	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(3-фтор-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	556,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (с, 1Н), 9,03 - 9,00 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,66 - 7,60 (м, 2Н), 7,56 - 7,52 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,58 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 4,37 - 4,11 (м, 8Н), 3,82 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 3,65 - 3,60 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,21 -1,14 (м, 6Н) м.д.
318	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(6-фтор-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)бензамид	566,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,07 - 9,01 (м, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,66 - 7,60 (м, 2Н), 7,58 - 7,53 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,73 (с, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,67 - 3,60 (м, 2Н), 3,00 - 2,91 (м, 2Н), 2,87 - 2,78 (м, 2Н), 2,42 (д, J = 2,0 Гц, 2Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
320	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,92 - 8,85 (м, 1Н), 8,46 (с, 0,5Н), 7,81 (с, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,71 - 7,66 (м, 1Н), 7,65 - 7,58 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,81 - 4,65 (м, 2Н), 4,25 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,17 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,93 - 3,86 (м, 1Н), 3,64 - 3,57 (м, 3Н), 2,98 - 2,88 (м, 1Н), 2,45 - 2,36 (м, 2Н), 1,26 (д, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
321	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	522,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,94 - 8,87 (м, 1Н), 8,45 (с, 0,3Н), 7,82 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,73 - 7,59 (м, 2Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,81 - 4,68 (м, 2Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,95 - 3,88 (м, 1Н), 3,66 - 3,58 (м, 3Н), 3,03 - 2,87 (м, 1Н), 2,46 - 2,38 (м, 2Н), 1,27 (д, J = 7,2 Гц, 3Н), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
338	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-карбоксамид	522,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,37 (с, 1Н), 8,79 - 8,76 (м, 1Н), 7,76 - 7,74 (м, 2Н), 7,66 - 7,64 (м, 1Н), 7,64 - 7,62 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,00 - 3,97 (м, 2Н), 3,63 - 3,62 (м, 2Н), 2,82 - 2,79 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,91 - 1,89 (м, 2Н), 1,69 - 1,62 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
346	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	522	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. с, 1Н), 9,00 - 8,82 (м, 1Н), 7,79 (д, J = 17,2 Гц, 2Н), 7,73 - 7,57 (м, 2Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,74 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 4,32 - 4,15 (м, 4Н), 3,95 - 3,85 (м, 1Н), 3,70 - 3,55 (м, 3Н), 2,94 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 2,45 - 2,38 (м, 2Н), 1,26 (д, J = 6,8 Гц, 3Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
349	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (шир. с, 1Н), 9,15 - 9,06 (м, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,83 - 7,81 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,78 - 4,56 (м, 4Н), 4,30 - 4,18 (м, 4Н), 4,14 - 4,07 (м, 1Н), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,63 - 3,62 (м, 2Н), 2,96 - 2,85 (м, 1Н), 2,75 - 2,63 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
350	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (шир. с, 1Н), 9,11 - 9,08 (м, 1Н), 8,47 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,83 - 7,81 (м, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,27 - 7,25 (м, 1Н), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,75 - 4,58 (м, 4Н), 4,29 - 4,21 (м, 4Н), 4,10 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,67 - 3,59 (м, 2Н), 2,95 - 2,86 (м, 1Н), 2,72 - 2,64 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
357	3-((1S,3S)-1,3-дифторциклобутил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	542,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,07 (м, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,70 - 7,48 (м, 3Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,27 - 5,00 (м, 1Н), 4,26 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,22 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,64-3,62 (м, 2Н), 3,26 - 3,11 (м, 2Н), 3,01 - 2,79 (м, 2Н), 2,45-2,39 (м, 2Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
358	3-((1R,3R)-1,3-дифторциклобутил)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	542,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 - 12,26 (м, 1Н), 9,08 (м, 1Н), 8,00 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,92 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,70 - 7,54 (м, 3Н), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,67 - 5,36 (м, 1Н), 4,25 (д, J = 11,6 Гц, 2Н), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,67 - 3,59 (м, 2Н), 3,18 - 2,99 (м, 2Н), 2,97 - 2,77 (м, 2Н), 2,44-2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
360	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[хроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1Н), 8,93 (м, 1Н), 8,39 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,83 - 7,73 (м, 2Н), 7,63 (м, 1Н), 7,27 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,83 (м, 2Н), 4,68 - 4,56 (м, 2Н), 4,32 - 4,16 (м, 6Н), 3,68 - 3,60 (м, 2Н), 3,06 - 2,95 (м, 1Н), 2,72 - 2,63 (м, 1Н), 2,43 - 2,23 (м, 4Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
366	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	508,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,41 (шир. с, 1Н), 8,89 - 8,86 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,72 - 7,66 (м, 2Н), 7,62 - 7,60 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,15 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,73 (с, 2Н), 4,26 - 4,23 (м, 2Н), 4,17 - 4,16 (м, 2Н), 3,91 - 3,90 (м, 2Н), 3,69 - 3,56 (м, 2Н), 2,85 - 2,83 (м, 2Н), 2,43 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
370	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)хроман-6-карбоксамид	508,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,26 (шир. с, 1Н), 8,77 - 8,66 (м, 1Н), 7,79 - 7,74 (м, 1Н), 7,70 - 7,59 (м, 3Н), 7,30 - 7,20 (м, 1Н), 6,82 - 6,79 (м, 2Н), 4,30 - 4,23 (м, 2Н), 4,22 - 4,17 (м, 2Н), 4,17 - 4,11 (м, 2Н), 3,69 - 3,58 (м, 2Н), 2,83 - 2,75 (м, 2Н), 2,42 - 2,33 (м, 2Н), 1,92 - 1,90 (м, 2Н), 1,23 -1,18 (м, 6Н) м.д.
376	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	550,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 9,08 - 9,05 (м, 1Н), 8,46 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,83 - 7,81 (м, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,18 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,77 - 4,59 (м, 4Н), 4,29 - 4,19 (м, 4Н), 4,10 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,70 - 3,56 (м, 2Н), 2,95 - 2,85 (м, 1Н), 2,72 - 2,65 (м, 1Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

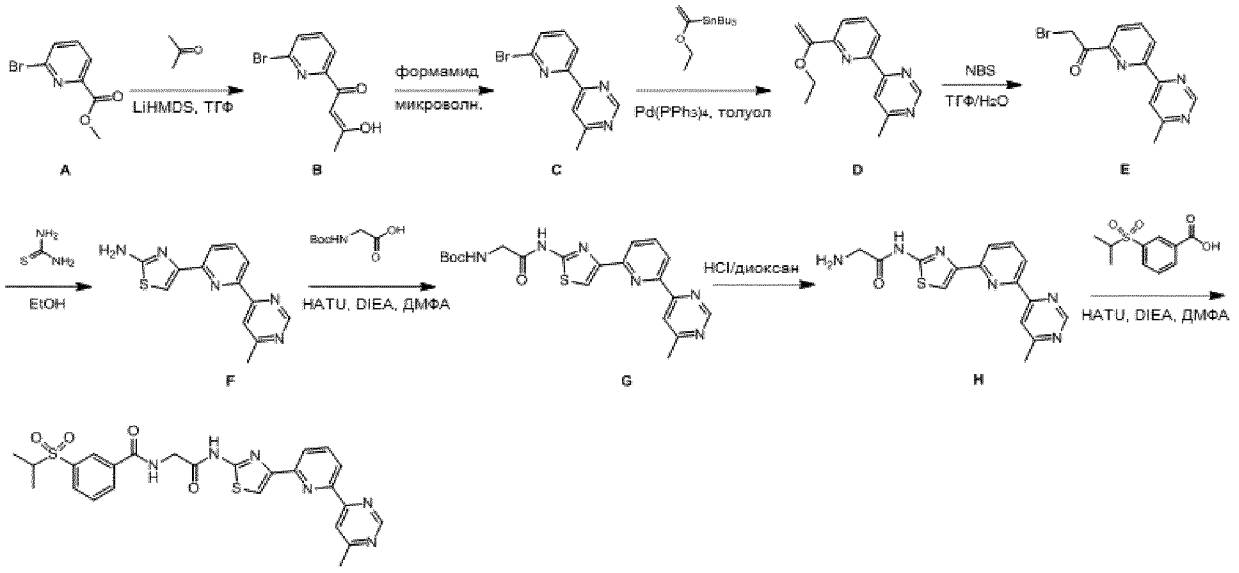
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
381	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[хроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксамид	550,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (с, 1H), 8,95 - 8,92 (м, 1H), 8,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73 - 7,71 (м, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,26 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,17 - 4,12 (м, 2H), 3,68 - 3,58 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,35 - 2,30 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H) м.д.
384	1-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1-метилизохроман-7-карбоксамид	547,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 9,08 - 9,04 (м, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,27 - 4,20 (м, 5H), 3,94 - 3,88 (м, 1H), 3,65 - 3,62 (м, 2H), 3,11 - 3,10 (м, 1H), 2,85 - 2,81 (м, 1H), 2,41 - 2,38 (м, 2H), 1,94 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
385	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4,4-дифторизохроман-6-карбоксамид	544,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (шир. с, 1H), 9,21 - 9,05 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,68 - 7,54 (м, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,29 - 4,15 (м, 6H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 2,43 - 2,38 (м, 2H), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
395	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-изопропил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-карбоксамид	551,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,68 (с, 1H), 7,63 - 7,55 (м, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 2H), 7,16 - 7,15 (м, 1H), 6,80 - 6,70 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,31 - 4,20 (м, 7H), 3,80 - 3,68 (м, 2H), 2,51 - 2,45 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,22 (д, J = 6,4 Гц, 6H)) м.д.
405	рац-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)хроман-6-карбоксамид	533,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,94 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,84 - 7,78 (м, , 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (м, 3H), 4,30 - 4,21 (м, 4H), 3,79 - 3,68 (м, 2H), 2,53 - 2,44 (м, , 2H), 2,43 - 2,28 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
409	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	540,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,42 (с, 1Н), 9,06 (м, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,62 (м, 1Н), 7,32 - 7,22 (м, 2Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,90 - 4,81 (м, 1Н), 4,77 - 4,68 (м, 1Н), 4,32 - 4,17 (м, 4Н), 4,13 - 4,01 (м, 1Н), 3,90 - 3,77 (м, 1Н), 3,69 - 3,56 (м, 2Н), 2,41 (м, 2Н), 1,75 - 1,63 (м, 3Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.
410	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,2-дифторспиро[циклопропан-1,4'-изохроман]-6'-карбоксамид	570,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 8,97-8,95 (м, 1Н), 7,86 - 7,74 (м, 2Н), 7,67 - 7,59 (м, 2Н), 7,28-7,26 (8, 2Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,00 - 4,85 (м, 2Н), 4,28 - 4,25 (м, 2Н), 4,22 - 4,20 (м, 2Н), 3,98 - 3,92 (м, 1Н), 3,89 - 3,83 (м, 1Н), 3,68 - 3,59 (м, 2Н), 2,42 (шир. с, 3Н), 1,95 - 1,87 (м, 1Н), 1,19 -1,17 (м, 6Н) м.д.
411	(S)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,2-дифторспиро[циклопропан-1,4'-изохроман]-6'-карбоксамид	570,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 8,97 - 8,95 (м, 1Н), 7,86 - 7,74 (м, 2Н), 7,67 - 7,59 (м, 2Н), 7,28 - 7,26 (8, 2Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 5,00 - 4,85 (м, 2Н), 4,28-4,25 (м, 2Н), 4,22 - 4,20 (м, 2Н), 3,98 - 3,92 (м, 1Н), 3,89 - 3,83 (м, 1Н), 3,68 - 3,59 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,95 - 1,87 (м, 1Н), 1,19 -1,17 (м, 6Н) м.д.
412	(R)-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	540,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (шир. с, 1Н), 9,09 - 9,06 (м, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,63 - 7,61 (м, 1Н), 7,28 - 7,25 (м, 2Н), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,91 - 4,69 (м, 2Н), 4,31 - 4,18 (м, 4Н), 4,08 - 4,06 (м, 1Н), 3,93 - 3,77 (м, 1Н), 3,64 - 3,60 (м, 2Н), 2,44 - 2,39 (м, 2Н), 1,75 - 1,62 (м, 3Н), 1,19 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

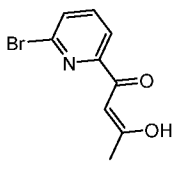
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
413	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((цис)-4-гидрокси-3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензамид	552,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 - 12,36 (м, 1H), 8,95 - 8,92 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,77 - 7,74 (м, 2H), 7,64 - 7,57 (м, 2H), 7,46 - 7,42 (м, 1H), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,33 - 4,18 (м, 5H), 4,05 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,87 - 3,81 (м, 2H), 3,64 - 3,61 (м, 2H), 3,55 - 3,52 (м, 1H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 1,32 - 1,31 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H) м.д.
420	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	547	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,45 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 9,09 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,87 (м, 1H), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,62 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 6,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,92 - 4,85 (м, 2H), 4,27 - 4,22 (м, 5H), 3,89 - 3,84 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 2,44 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,70 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,18 - 1,17 (м, 6H) м.д.
421	(S)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	547	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 9,09 - 9,06 (м, 1H), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,62 - 7,60 (м, 1H), 7,30 -7,24 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,92 - 4,85 (м, 2H), 4,27 - 4,20 (м, 5H), 3,86 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,63 - 3,61 (м, 2H), 2,41 - 2,38 (м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
425	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((транс)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)бензамид	538,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 - 12,24 (м, 1H), 8,95 - 8,82 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 - 7,74 (м, 2H), 7,64 - 7,60 (м, 1H), 7,48 - 7,46 (м, 1H), 7,43 - 7,39 (м, 1H), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,36 (м, 1H), 4,25 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,10 - 4,06 (м, 1H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,74 - 3,71 (м, 1H), 3,66 - 3,58 (м, 3H), 2,41 (с, 2H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6H) м.д.
426	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((цис)-1-фтор-3-метоксициклобутил)бензамид	554,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 - 12,29 (м, 1H), 9,22 - 8,97 (м, 1H), 7,97 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,86 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,67 - 7,60 (м, 2H), 7,59 - 7,53 (м, 1H), 7,32 - 7,20 (м, 1H), 6,85 - 6,76 (м, 1H), 4,37 - 4,15 (м, 5H), 3,69 - 3,60 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,98 - 2,81 (м, 2H), 2,47 - 2,37 (м, 4H), 1,18 (с, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
441	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-((R)-3-фтортетрагидрофуран-3-ил)бензамид	540,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,06 - 9,03 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,90 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,64 - 7,60 (м, 1Н), 7,58 - 7,54 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,29 - 4,04 (м, 7Н), 3,97 - 3,85 (м, 1Н), 3,66 - 3,59 (м, 2Н), 2,62 - 2,59 (м, 2Н), 2,44 - 2,38 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6Н) м.д.
406	N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[циклопропан-1,4'-изохроман]-6'-карбоксамид	534,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,40 (шир. с, 1Н), 8,90 - 8,87 (м, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,66 - 7,59 (м, 2Н), 7,31 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,85 (с, 2Н), 4,25 (шир. д, J = 11,2 Гц, 2Н), 4,16 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 3,67 (с, 2Н), 3,67 - 3,62 (м, 2Н), 2,44 - 2,39 (м, 2Н), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 6Н), 1,10 - 1,04 (м, 2Н), 0,99 - 0,91 (м, 2Н) м.д.

Пример 108. Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамида (соединение 117)



Стадия 1: Получение (Z)-1-(6-бром-2-пиридил)-3-гидроксибут-2-ен-1-она

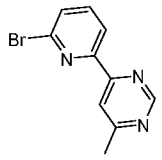


B

К раствору ацетона (1,75 г, 30,09 ммоль, 2,21 мл) в ТГФ (85 мл) при -78 °С добавляли LiHMDS (1 М, 30,09 мл), затем перемешивали смесь при -78 °С в течение 1 часа. Добавляли раствор метил-6-бромпиридин-2-карбоксилата (5,0 г, 23,14 ммоль) в ТГФ (30 мл). Нагревали смесь до 25 °С и

перемешивали в течение 11 часов. Гасили смесь водой (100 мл), экстрагировали ЭА (100 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1). Концентрировали элюат с получением **промежуточного соединения B** (3,0 г, выход 51%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 242,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 15,39 (с, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 2,11 (с, 3H) м.д.

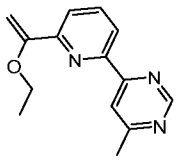
Стадия 2: Получение 4-(6-бром-2-пиридил)-6-метилпиримидина



C

Смесь **промежуточного соединения B** (1,0 г, 4,13 ммоль) в формамиде (11,30 г, 250,88 ммоль, 10 мл) перемешивали в течение 3 часов при 180 °C в микроволновой печи. Объединяли смесь с еще одной партией. Промывали смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1), Концентрировали элюат с получением **промежуточного соединения C** (800 мг, выход 35%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 250,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,15 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,46 - 8,44 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,73 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 2,64 (с, 3H) м.д.

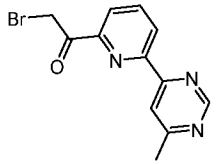
Стадия 3: Получение 4-[6-(1-этоксивинил)-2-пиридил]-6-метилпиримидина



D

К раствору **промежуточного соединения C** (600 мг, 2,40 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли трибутил-(1-этоксивинил)станнан (1,30 г, 3,60 ммоль, 1,21 мл) и Pd(PPh3)4 (554,46 мг, 479,82 мкмоль) при 25 °C в атмосфере азота. Затем нагревали смесь до 100 °C и перемешивали в течение 12 часов. В смесь добавляли насыщенный водный раствор KF (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа, затем экстрагировали ЭА (10 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1), концентрировали элюат с получением **промежуточного соединения D** (500 мг, выход 82%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 242,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,07 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,33 (м, 1H), 8,25 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 7,83 - 7,71 (м, 2H), 5,57 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 3,95 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,40 (м, 3H) м.д.

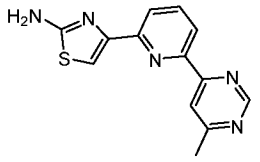
Стадия 4: Получение 2-бром-1-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]этанона



E

Смесь **промежуточного соединения D** (400 мг, 1,66 ммоль) и NBS (354,06 мг, 1,99 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H2O (0,2 мл) перемешивали в течение 0,5 часа при 25 °C. Промывали смесь водой (2 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1), концентрировали элюат с получением **промежуточного соединения E** (400 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 292,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,20 (с, 1H), 8,75 - 8,73 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 - 8,20 (м, 1H), 8,11 - 8,04 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,70 (с, 3H) м.д.

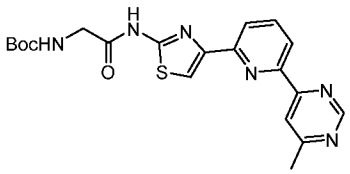
Стадия 5: Получение 4-(6-(6-метилпиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-амина



F

К раствору **промежуточного соединения E** (300 мг, 1,03 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли тиомочевину (85,99 мг, 1,13 ммоль) при 25 °C. Затем нагревали смесь до 70 °C и перемешивали в течение 1 часа. Промывали смесь водой (3 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением **промежуточного соединения F** (320 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 270,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,19 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 2,64 (с, 3H) м.д.

Стадия 6: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата

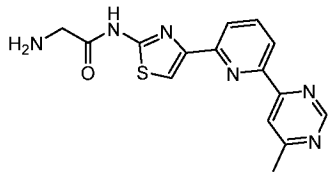


G

К раствору **промежуточного соединения F** (250 мг, 928,25 мкмоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли HATU (705,90 мг, 1,86 ммоль) и DIEA (359,90 мг, 2,78 ммоль, 485,04 мкл) при 25 °C, затем добавляли 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (325,22 мг, 1,86 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 25 °C. Промывали смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/10), концентрировали элюат с получением **промежуточного соединения G** (350 мг, выход 80%) в виде белого твердого

вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 427,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 9,19 (с, 1H), 8,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,05 - 7,99 (м, 1H), 7,97 - 7,91 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,52 (с, 9H) м.д.

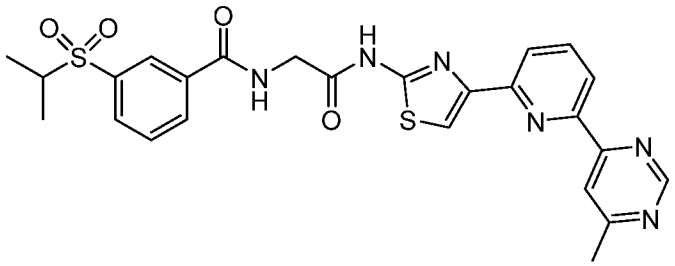
Стадия 7: Получение гидрохлоридной соли 2-амино-N-(4-(6-(6-метилпиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)ацетамида



H

Смесь **промежуточного соединения G** (350 мг, 820,65 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (4 M, 5 мл) перемешивали в течение 30 минут при 25 °C. Концентрировали смесь с получением **промежуточного соединения H** (290 мг, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 327,3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-6) δ = 9,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,54 - 8,53 (м, 1H), 8,42 - 8,38 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,17 - 8,11 (м, 1H), 8,11 - 8,06 (м, 1H), 3,95 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H) м.д.

Стадия 8: Получение 3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамида (соединение 117)



К раствору ***промежуточного соединения H*** (100 мг, 275,61 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 3-изопропилсульфонилбензойную кислоту (полученную способом, описанным в FG-A796) (74,32 мг, 325,59 мкмоль), HATU (190,45 мг, 500,88 мкмоль), DIEA (161,84 мг, 1,25 ммоль, 218,11 мкл) при 25 °C. Затем перемешивали смесь в течение 1 часа при 25 °C. Промывали смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл*3), отделяли органический слой и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 38%-58%, 12 мин) и лиофилизировали с получением соединения 117 (20 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 537,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 9,48 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,63 - 8,61 (м, 1H), 8,46 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,46 - 8,39 (м, 1H), 8,33 - 8,22 (м, 3H), 8,13-8,10 (м, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,50 - 3,39 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,30 (с, 3H) м.д.

Пример 109. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 8** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединения 117.

Таблица 8.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
154	3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-N-(2-((4-(6-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	492,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 -12,46 (м, 1Н), 8,96 -8,92 (м, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,03 -7,97 (м, 1Н),7,94 -7,90 (м, 2Н), 7,85 -7,82 (м, 1Н), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,45 -7,39 (м, 1Н), 4,74-4,70 (м, 1Н), 4,26 (с, 3Н), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,47 (д, J = 4,8 Гц, 2Н), 1,28 (с, 6Н) м.д.
155	3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(6-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	504,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1Н), 8,85 -8,81 (м, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,02 -7,97 (м, 1Н), 7,94 -7,89 (м, 1Н), 7,85 -7,82 (м, 1Н), 7,75 -7,69 (м, 2Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,80 -4,76 (м, 1Н), 4,26 (с, 3Н), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,39 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 2,91 -2,87 (м, 2Н), 2,23 -2,16 (м, 1Н), 1,78 -1,70 (м, 1Н), 1,24 (с, 3Н) м.д.
163	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(6-(6-метилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	515,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1Н), 9,57 (с, 1Н), 8,84 -8,82 (м, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,29 (д, J = 6,8 Гц, 1Н),8,18 (с, 1Н), 8,08-8,02 (м, 2Н), 7,76 -7,68 (м, 2Н), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,39 -3,38 (м, 2Н),2,88-2,86 (м, 2Н), 2,61 (с, 3Н), 2,26-2,17 (м, 1Н), 1,76 -7,71 (м, 1Н), 1,24 (с, 3Н) м.д.
164	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-((4-(6-(6-метилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-инден-5-карбоксамид	515,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (д, J = 16,8 Гц, 1Н), 9,56(с, 1Н), 8,84 -8,82 (м, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,28 -8,27 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 8,08-8,02 (м, 2Н), 7,72-7,71 (м, 2Н), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,78 -4,76 (м, 1Н), 4,20(д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,38 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 2,89-2,86 (м, 2Н), 2,61 (с, 3Н), 2,20-2,16 (м, 1Н), 1,74 -1,72 (м, 1Н), 1,23 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
167	(R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-оксо-2-((4-(6-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	501,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,80 -8,74 (м, 2H), 8,31-8,29 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 -8,03 (м, 2H), 7,76 -7,68 (м, 2H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,91 -4,69 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,96 -2,82 (м, 2H), 2,25 -2,13 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,25 (с, 3H) м.д.
169	(S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-(2-оксо-2-((4-(6-(пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)этил)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	501,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56-12,51 (м, 1H), 9,78 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,78-8,77 (м, 1H), 8,76 -8,75 (м, 1H), 8,30 -8,29 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 1H), 8,06-8,05 (м, 1H), 7,72-7,71 (м, 2H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,80 -4,78 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,38 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,21-2,17 (м, 1H), 1,76 -1,71 (м, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.
190	(S)-N-(2-((4-(2'-гидрокси-5'-метил-[2,3'-бипиридин]-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	530,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 -12,49 (м, 1H), 12,32 -11,82 (м, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,65 -8,55 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,06 -7,92 (м, 2H), 7,76 -7,69 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,29 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H),3,39 -3,39 (м, 2H), 2,92 -2,86 (м, 2H), 2,22 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,78 -1,69 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
263	(R)-N-(2-((4-(2'-гидрокси-5'-метил-[2,3'-бипиридин]-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	530,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (с, 1H), 11,84 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,84 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96 -7,82 (м, 2H), 7,76 -7,66 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц,1H), 4,86 -4,70 (м, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,92 -2,87 (м, 2H), 2,23 -2,15 (м, 4H), 1,77 -1,73 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
191	(S)-N-(2-((4-(2'-гидрокси-[2,3'-бипиридин]-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	516,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 (с, 1H), 12,25 (с, 1H), 8,86-8,85 (м, 1H), 8,71-8,69 (м, 1H), 8,60 -8,58 (м, 1H), 8,08-7,98 (м, 3H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,53 -6,51 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц,2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,20-2,17 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
264	(R)-N-(2-((4-(2'-гидрокси-[2,3'-бипиридин]-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксамид	516,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 (с, 1H), 12,25 (с, 1H), 8,86-8,85 (м, 1H), 8,71-8,69 (м, 1H), 8,60 -8,58 (м, 1H), 8,08-7,98 (м, 3H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,53 -6,51 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц,2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,20-2,17 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
192	(3S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-[2-[[4-[6-(1-метилпиразол-3-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	503,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (с, 1H), 8,85 -8,82 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 -7,88 (м, 1H), 7,84 -7,82 (м, 2H),7,80 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72 -7,69 (м, 2H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,80 -4,77 (м, 1H), 4,19 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,38 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,89 -2,86 (м, 2H), 2,21 -2,15 (м, 1H), 1,76 -1,69 (м, 1H), 1,23 (с, 3H) м.д.
265	(3R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-[2-[[4-[6-(1-метилпиразол-3-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	503,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,86 -8,83 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 -7,88 (м, 1H), 7,84 -7,82 (м, 2H), 7,80 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72 -7,69 (м, 2H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,82 -4,75 (м, 1H), 4,19 (д, J = 6,0 Гц, 2H),3,93 (с, 3H), 3,37 (с, 2H), 2,90 -2,86 (м, 2H), 2,22 -2,21 (м, 1H), 2,18 -2,15 (м, 1H), 1,76 -1,68 (м, 1H),1,23 (с, 3H) м.д.
201	3-(2-амино-1,1-диметилэтил)-4-метил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	516,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,17 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 9,04 -8,95 (м, 1H), 8,49 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,43 -8,29 (м, 2H),8,20 (с, 1H), 8,16 -8,04 (м, 2H), 7,84 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,23 -4,18 (м, 2H), 3,06 -2,96 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,55 -2,52 (м, 3H), 1,41 (с, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
203	(3R)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	515,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56 (с, 1H), 9,21 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,89 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,54(с, 1H), 8,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 -8,06 (м, 2H), 7,77 -7,66 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 5,6, 2H), 2,95 -2,85 (м, 2H),2,64 (с, 3H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,79 -1,70 (м, 1H), 1,24 (с, 3H) м.д.
204	(3S)-3-(гидроксиметил)-3-метил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	515,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 (с, 1H), 9,18 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 -8,05 (м, 2H), 7,75 -7,68 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,93 -2,85 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,23 -2,16 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H),1,25 (с, 3H) м.д.
206	3-(2-амино-1,1-диметилэтил)-4-метил-N-[2-[[4-[6-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	516,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 (с, 1H), 9,04 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H),8,43-8,36 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,14-8,08 (м, 2H), 7,91 (с, 3H), 7,87 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,49 (с, 6H) м.д.
207	(S)-8-(гидроксиметил)-8-метил-N-(2-((4-(6-(6-метилпиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид	529,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,17 (с, 1H), 8,83 -8,63 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 -8,32 (м, 1H),8,18 -8,04 (м, 3H), 7,88 (с, 1H), 7,66 -7,56 (м, 1H), 7,21 -7,12 (м, 1H), 4,75 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 3,6 Гц, 2H),3,53-3,43 (м, 2H), 2,76 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,05 -1,93 (м, 1H), 1,82 -1,67 (м, 2H), 1,49 -1,39 (м, 1H), 1,22 (с, 3H) м.д.
208	(R)-8-(гидроксиметил)-8-метил-N-(2-((4-(6-(6-метилпиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид	529,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 (с, 1H), 9,18 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,94 -8,83 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 -8,06 (м, 2H), 7,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,54-3,41 (м, 1H), 2,76 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,02 -1,95 (м, 1H), 1,86 -1,64 (м, 2H), 1,49 -1,41 (м, 1H), 1,22 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
211	(4S)-4-(гидроксиметил)-4-метил-N-[2-[[4-[6-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]тетралин-6-карбоксамид	529,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 (с, 1H), 8,91 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 8,46 -8,36 (м, 2H), 8,20 -8,05 (м, 3H), 7,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,63 -7,61 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,52 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 3,42 (с, 1H),2,74 (с, 5H), 2,03 -1,93 (м, 1H), 1,85 -1,62 (м, 2H), 1,49 -1,38 (м, 1H), 1,22 (с, 3H) м.д.
212	(4R)-4-(гидроксиметил)-4-метил-N-[2-[[4-[6-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]тетралин-6-карбоксамид	529,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,52 (с, 1H), 8,90 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,89 -8,84 (м, 1H), 8,45 -8,35 (м, 2H), 8,19 -8,06 (м, 3H), 7,88 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,64 -7,62 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H),3,54 -3,50 (м, 2H), 2,76 -2,72 (м, 5H), 2,05 -1,93 (м, 1H), 1,87 -1,64 (м, 2H), 1,48 -1,40 (м, 1H), 1,22 (с, 3H) м.д.
214	(S)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-8-(гидроксиметил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид	515,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1H), 8,90 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,84 -8,83 (м, 1H), 8,45 -8,34 (м, 2H), 8,17 -8,08 (м, 3H), 7,77 -7,68 (м, 2H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,78 -4,75 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 6,0 Гц,2H), 2,98 -2,83 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,20 -2,18 (м, 1H), 1,75 -1,73 (м, 1H), 1,25 (с, 3H) м.д.
215	(R)-N-(2-((4-(3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-8-(гидроксиметил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-карбоксамид	515,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 (с, 1H), 8,90 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,84 -8,83 (м, 1H), 8,44 -8,36 (м, 2H), 8,24 -8,02 (м, 3H), 7,76 -7,68 (м, 2H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,78 -4,75 (м, 1H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,95 -2,85 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,24 -2,15 (м, 1H), 1,75 -1,73 (м, 1H), 1,25 (с, 3H) м.д.
110	3-изопропилсульфонил-4-метил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	551,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 (с, 1H), 9,26 -9,24 (м, 1H), 9,17 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 -8,37 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,15 -8,06 (м, 3H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,24 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,58 -3,49 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,61(с, 3H), 1,19 (д, J = 6,8 Гц, 6H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
216	4-хлор-3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	537,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,60 -12,53 (м, 1Н), 9,17 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 9,08 -9,05 (м, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,39 -8,36 (м, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,13 -8,06 (м, 2Н), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,76 -7,73 (м, 1Н), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,79 (с, 1Н), 4,21 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 3,76 (с, 2Н), 2,61 (с, 3Н), 1,41 (с, 6Н) м.д.
266	(3S)-3-циано-3-метил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	510,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,17 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 9,02 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,38 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,15 -8,06 (м, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,23 (д, J = 4,0 Гц, 2Н), 3,07 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,70 -2,65 (м, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 2,28-2,23 (м, 1Н), 1,68 (с, 3Н) м.д.
267	(3R)-3-циано-3-метил-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	510,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,18 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 9,01 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,56 -8,46 (м, 1Н),8,38 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,16 -8,07 (м, 2Н), 8,02 (с, 1Н), 7,95 -7,83 (м, 1Н), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,23 (д, J = 3,6 Гц, 2Н), 3,07 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,69 -2,66 (м, 1Н), 2,63 (с, 3Н), 2,31 -2,20 (м, 1Н), 1,68 (с, 3Н) м.д.
268	(3S)-3-циано-3-метил-N-[2-[[4-[6-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	510,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,57 (с, 1Н), 9,06 -9,04 (м, 1Н), 8,90 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,40 -8,37 (м, 2Н), 8,14 -8,13 (м, 1Н), 8,11 -8,08 (м, 2Н), 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,88 -7,87 (м, 1Н), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,23 -4,21 (м, 2Н), 3,06 -3,04 (м, 2Н), 2,73 (с, 3Н), 2,63 -2,50 (м, 1Н), 2,26 -2,23 (м, 1Н), 1,66 (с, 3Н) м.д.
249	(3R)-3-циано-3-метил-N-[2-[[4-[6-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]индан-5-карбоксамид	510,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,84 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,36 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 8,08 (д, J = 3,2 Гц, 3Н), 7,93 (с, 1Н), 7,83 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,20 (с, 2Н), 3,05 -3,02 (м, 2Н), 2,70 (с, 3Н), 2,62 -2,58 (м, 1Н), 2,25 -2,20 (м, 1Н), 1,63 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
222	3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-[2-[[4-[6-(2-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	502,9	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 (с, 1Н), 8,95 -8,89 (м, 2Н), 8,41 -8,37 (м, 2Н), 8,15 -8,10 (м, 3Н), 7,92 (с, 1Н),7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,44 - 7,42 (м, 1Н), 4,73 -4,70 (м, 1Н), 4,23 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,47 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 2,75 (с, 3Н), 1,28 (с, 6Н) м.д.
230	3-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-N-[2-[[4-[6-(6-метилпиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксо-этил]бензамид	503,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56 -12,53 (м, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 8,94 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,39 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,17 -8,06 (м, 2Н), 7,92 (с, 1Н), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 1Н),7,46 - 7,39 (м, 1Н), 4,77 -4,65 (м, 1Н), 4,22 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,47 (д, J = 4,8 Гц, 2Н), 2,63 (с, 3Н), 1,28 (с, 6Н) м.д.
118	N-[2-[[4-[6-(6-циано-2-пиридил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-3-изопропилсульфонилбензамид	547,0	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,58 (шир. с, 1Н), 9,33 -9,30 (м, 1Н), 8,90 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,33 - 8,31 (м, 1Н),8,30 -8,24 (м, 2Н), 8,16 -8,04 (м, 5Н), 7,86 - 7,81 (м, 1Н), 4,27 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,54 -3,47 (м, 1Н), 1,20 (д, J = 6,8 Гц, 6Н) м.д.
119	3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[6-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	553,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,60 (с, 1Н), 9,35 -9,30 (м, 1Н), 8,82 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 8,40 -8,37 (м, 2Н), 8,30 - 8,27 (м, 1Н), 8,22 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,16 -8,05 (м, 4Н), 7,86 -7,81 (м, 1Н), 4,27 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,05 (с, 3Н), 3,55 -3,48 (м, 1Н), 1,20 (д, J = 6,8 Гц, 6Н) м.д.
121	3-изопропилсульфонил-N-[2-[[4-[6-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]бензамид	537,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,87 (д, J = 4,0 Гц, 1Н), 8,46 -8,30 (м, 3Н), 8,24 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 8,14 -8,01 (м, 4Н), 7,84-7,80 (м, 1Н), 4,24 (с, 2Н), 3,49 -3,41 (м, 1Н), 2,73 (с, 3Н), 1,17 (д, J = 6,0 Гц, 6Н) м.д.

Пример 110. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 9** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединения 17.

Таблица 9.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
269	(S)-4-циано-8-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,62 - 12,30 (м, 1H), 9,18 (м, 1H), 8,03 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,52 - 7,44 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,93 - 6,87 (м, 1H), 5,07 - 4,80 (м, 2H), 4,28 - 4,19 (м, 3H), 3,88 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,71 (с, 3H) м.д.
270	(R)-4-циано-8-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,76 - 12,26 (м, 1H), 9,18 (м, 1H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,53 - 7,45 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 6,97 - 6,85 (м, 1H), 5,04 - 4,77 (м, 2H), 4,29 - 4,20 (м, 3H), 3,89 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,71 (с, 3H) м.д.
278	(S)-5-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепин-7-карбоксамид	470,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (м, 1H), 9,00 - 9,00 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,77 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,40 - 7,30 (м, 2H), 6,92 - 6,89 (м, 1H), 4,91 - 4,68 (м, 2H), 4,20 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,06 - 3,90 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,44 - 2,35 (м, 1H), 2,23 - 1,99 (м, 1H), 1,77 (д, J = 23,2 Гц, 3H) м.д.
279	(R)-5-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепин-7-карбоксамид	470,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1H), 9,02 - 8,99 (м, 1H), 8,06 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,78 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,54 - 7,44 (м, 2H), 7,39 - 7,29 (м, 2H), 6,92 - 6,90 (м, 1H), 4,89 - 4,67 (м, 2H), 4,20 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 4,08 - 3,88 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,43 - 2,35 (м, 1H), 2,20 - 2,04 (м, 1H), 1,77 (д, J = 23,2 Гц, 3H) м.д.
280	(R)-8-фтор-4-гидрокси-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	472,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,67 - 12,20 (м, 1H), 9,09 - 8,98 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,87 - 4,68 (м, 2H), 4,28 - 4,10 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,72 - 3,66 (м, 1H), 3,62 - 3,56 (м, 1H), 1,49 - 1,37 (м, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
303	(S)-4-фтор-4-метил-N-(2-оксо-2-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)этил)изохроман-6-карбоксамид	426,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (с, 1Н), 9,08 - 9,05 (м, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,91 - 7,87 (м, 3Н), 7,64 (с, 1Н), 7,45 - 7,41 (м, 2Н), 7,34 - 7,27 (м, 2Н), 4,87 - 4,83 (м, 1Н), 4,75 - 4,70 (м, 1Н), 4,22 - 4,17 (м, 2Н), 4,15 - 4,04 (м, 1Н), 3,88 - 3,79 (м, 1Н), 1,70 - 1,65 (м, 3Н) м.д.
309	(S)-4-фтор-N-((S)-1-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	470,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (с, 1Н), 8,88 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,52 - 7,46 (м, 2Н), 7,37 - 7,26 (м, 2Н), 6,91-6,89 (м, 1Н), 4,92 - 4,82 (м, 1Н), 4,78 - 4,68 (м, 2Н), 4,08 (м, 1Н), 3,91 - 3,82 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 1,79 - 1,62 (м, 3Н), 1,49 (д, J = 7,2 Гц, 3Н) м.д.
311	4-циано-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамид	462,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (с, 1Н), 9,77 - 9,56 (м, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,22 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,95 - 7,93 (м, 1Н),7,67 (с, 1Н), 7,52 - 7,44 (м, 3Н), 7,39 - 7,31 (м, 1Н), 6,92 - 6,90 (м, 1Н), 4,40 (д, J = 3,6 Гц, 2Н), 4,24 - 4,22 (м, 2Н), 4,05 - 4,01 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,67 (д, J = 13,2 Гц, 1Н), 1,88 (с, 3Н) м.д.
312	(S)-4-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	456,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 8,22 (с, 1Н), 7,90-7,89 (м, 1Н), 7,51 - 7,46 (м, 2Н), 7,41 (с, 1Н), 7,34 - 7,25 (м, 2Н), 6,90-6,87 (м, 1Н), 4,86 - 4,77 (м, 2Н), 4,34 (с, 2Н), 4,14 - 4,04 (м, 1Н), 3,96 - 3,87 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 1,82 - 1,65 (м, 3Н) м.д.
313	4-гидрокси-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	454,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1Н), 8,91 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,52 - 7,44 (м, 2Н), 7,34 (м, 1Н), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,90 (м, 1Н), 5,30 (с, 1Н), 4,81 - 4,68 (м, 2Н), 4,19 (м, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,71 - 3,57 (м, 2Н), 1,43 (с, 3Н) м.д.
314	(S)-N-(2-((4-(3-циано-5-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	469,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56 (с, 1Н), 9,11 (м, 1Н), 8,21 (д, J = 12,8 Гц, 2Н), 8,06 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,89 - 4,81 (м, 1Н), 4,77 - 4,68 (м, 1Н), 4,28 - 4,15 (м, 2Н), 4,08 (м, 1Н), 3,91 - 3,76 (м, 1Н), 1,78 - 1,57 (м, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
315	(S)-N-(2-((4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	451,1	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 (с, 1Н), 9,09 - 9,06 (м, 1Н), 8,35 - 8,31 (м, 1Н), 8,26 - 8,19 (м, 2Н), 7,92 - 7,86 (м, 2Н), 7,82 - 7,78 (м, 1Н), 7,69 - 7,63 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,89 - 4,80 (м, 1Н), 4,77 - 4,69 (м, 1Н), 4,25 - 4,20 (м, 2Н), 4,12 - 4,03 (м, 1Н), 3,90 - 3,78 (м, 1Н), 1,72 - 1,65 (м, 3Н) м.д.
316	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-фтор-5-(оксетан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	507,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,60 - 12,39 (м, 1Н), 9,08 - 9,07 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,87 - 7,79 (м, 3Н), 7,65 - 7,62 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,21 - 7,19 (м, 1Н), 5,80 - 5,76 (м, 1Н), 4,88 - 4,79 (м, 2Н), 4,72 - 4,70 (м, 1Н), 4,59 - 4,50 (м, 1Н), 4,24 - 4,20 (м, 3Н), 3,86 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,07 - 3,00 (м, 1Н), 2,59 - 2,56 (м, 1Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
322	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	451	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,80 - 12,38 (м, 1Н), 9,10 - 9,08 (м, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 1Н), 7,77 - 7,75 (м, 2Н), 7,69 (шир. д, J = 10,4 Гц, 1Н), 7,51 - 7,45 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,19 - 7,13 (м, 1Н), 4,93 - 4,81 (м, 2Н), 4,28 - 4,20 (м, 3Н), 3,86 (шир. д, J = 11,6 Гц, 1Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
323	(R)-4-циано-4-метил-N-(2-оксо-2-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)этил)изохроман-6-карбоксамид	433,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (шир. с, 1Н), 9,09 - 9,06 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,92 - 7,86 (м, 3Н), 7,64 (с, 1Н), 7,46 - 7,41 (м, 2Н), 7,35 - 7,28 (м, 2Н), 4,93 - 4,81 (м, 2Н), 4,24 - 4,21 (м, 3Н), 3,86 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
324	(S)-5-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-карбоксамид	470,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 10,82 - 10,36 (м, 1Н), 7,98 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,87 (м, 1Н), 7,44 - 7,37 (м, 2Н), 7,35 - 7,29 (м, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,09 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 6,88 (м, 1Н), 4,45 (д, J = 4,8 Гц, 2Н), 4,44 - 4,39 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 3,70 - 3,60 (м, 1Н), 2,29 - 2,15 (м, 2Н), 2,11 - 1,98 (м, 1Н), 1,94 - 1,83 (м, 1Н), 1,75 - 1,68 (м, 3Н) м.д.
325	(R)-5-фтор-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-карбоксамид	470,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 10,78 - 10,32 (м, 1Н), 7,98 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 7,87 (м, 1Н), 7,47 - 7,36 (м, 2Н), 7,35 - 7,29 (м, 1Н), 7,19 - 7,13 (м, 1Н), 7,12 - 7,04 (м, 2Н), 6,93 - 6,83 (м, 1Н), 4,50 - 4,44 (м, 2Н), 4,44 - 4,39 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 3,72 - 3,59 (м, 1Н), 2,32 - 2,14 (м, 2Н), 2,11 - 1,98 (м, 1Н), 1,95 - 1,83 (м, 1Н), 1,75 - 1,68 (м, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
327	(S)-N-((R)-1-((4-(3-(дифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	520,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8,89 - 8,87 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08 - 8,06 (м, 1H), 7,93 - 7,91 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,62 - 7,56 (м, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 1H), 7,29 - 7,26 (м, 1H), 7,24 - 6,92 (м, 1H), 4,99 - 4,98 (м, 1H), 4,90 - 4,67 (м, 2H), 4,14 - 4,00 (м, 1H), 3,90 - 3,73 (м, 3H), 3,33 (с, 3H), 1,75 - 1,62 (м, 3H) м.д.
333	(R)-4-циано-N-(1-((4-(3-(дифторметил)фенил)тиазол-2-ил)карбамоил)циклопропил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	509,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 - 12,21 (м, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,21 - 8,16 (м, 1H), 8,14 - 8,08 (м, 1H), 8,07 - 8,02 (м, 1H), 7,97 - 7,92 (м, 1H), 7,78 - 7,72 (м, 1H), 7,58 - 7,53 (м, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 - 6,90 (м, 1H), 4,94 - 4,82 (м, 2H), 4,25 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,85 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,64 - 1,55 (м, 2H), 1,31 - 1,20 (м, 2H) м.д.
334	(S)-4-фтор-N-((R)-1-((4-(3-фтор-5-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	488,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (с, 1H), 8,87 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,37 - 7,23 (м, 3H), 6,81-6,77 (м, 1H), 4,90 - 4,80 (м, 1H), 4,78 - 4,66 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,90 - 3,76 (м, 4H), 1,74 - 1,61 (м, 3H), 1,49 (д, J = 7,2 Гц, 3H) м.д.
335	(R)-4-циано-8-метокси-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	493,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 10,80 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,39 - 7,37 (м, 3H), 7,33 - 7,31 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,89 - 6,87 (м, 1H), 4,84 - 4,73 (м, 2H), 4,32 - 4,29 (м, 2H), 4,07 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,88 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 1,72 (с, 3H) м.д.
336	(R)-4-циано-N-(2,2-дифтор-1-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)карбамоил)циклопропил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	525,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 (с, 1H), 9,40 (шир. с, 1H), 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,49 - 7,43 (м, 2H), 7,35 - 7,28 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 4,96 - 4,81 (м, 2H), 4,24 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,89 - 3,83 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,93 - 2,81 (м, 1H), 2,27 - 2,15 (м, 1H), 1,70 (д, J = 5,2 Гц, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
337	(S)-4-фтор-N-(2-((4-(3-фтор-5-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	474,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,47 (с, 1H), 9,06 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,35 - 7,24 (м, 3H), 6,79 (м, 1H), 4,91 - 4,78 (м, 1H), 4,77 - 4,69 (м, 1H), 4,26 - 4,15 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,91 - 3,76 (м, 4H), 1,74 - 1,63 (м, 3H) м.д.
339	(R)-4-циано-N-(2-((4-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	495,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 9,08 - 9,05 (м, 1H), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,86 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,39 - 7,35 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 4,92 - 4,81 (м, 2H), 4,26 - 4,17 (м, 3H), 3,86 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 1,69 (с, 3H) м.д.
341	(S)-N-(2-((4-(3-(дифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	476,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,53 - 12,48 (м, 1H), 9,08 - 9,06 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59 - 7,57 (м, 2H), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 - 7,09 (м, 1H), 4,88 - 4,75 (м, 2H), 4,23 - 4,20 (м, 2H), 4,08 (м, 1H), 4,05 - 3,83 (м, 1H), 1,71 - 1,66 (м, 3H) м.д.
344	3-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)-N-(2-((4-(3-(дифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)бензамид	494,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,51 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 - 7,45 (м, 4H), 7,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,96 - 6,62 (м, 1H), 6,50 - 6,17 (м, 1H), 5,09 - 5,00 (м, 4H), 4,33 (с, 2H) м.д.
352	(R)-4-циано-N-(2-((4-(7-фтор-2,3-дигидробензофуран-5-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	493,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 - 12,39 (м, 1H), 9,07 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 - 7,85 (м, 1H), 7,64 - 7,51 (м, 3H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 4,94 - 4,81 (м, 2H), 4,73 - 4,65 (м, 2H), 4,27 - 4,18 (м, 3H), 3,91 - 3,84 (м, 1H), 3,31 - 3,27 (м, 2H), 1,72 - 1,67 (м, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
353	(R)-4-циано-N-(2-((4-(4-фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	493,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,64 - 12,22 (м, 1Н), 9,08 - 9,5 (м, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,3 - 7,28 (м, 1Н), 7,22 - 7,21 (м, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 4,95 - 4,79 (м, 2Н), 4,66 - 4,62 (м, 2Н), 4,28 - 4,15 (м, 3Н), 3,88 - 3,85 (дм, 1Н), 3,24 - 3,22 (м, 2Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
359	(R)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-((транс)-оксетан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	489,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1Н), 9,09 - 9,07 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,88 - 7,80 (м, 2Н), 7,68 (с, 1Н), 7,47 - 7,42 (м, 1Н), 7,37- 7,35 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,80 - 5,75 (м, 1Н), 4,92 - 4,85 (м, 2Н), 4,71 - 4,70 (м, 1Н), 4,57 - 4,55 (м, 1Н), 4,24 - 4,22 (м, 3Н), 3,87 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,03 - 2,99 (м, 1Н), 2,61 - 2,60 (м, 1Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
361	(R)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-((4R)-4-метилоксетан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	503,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 12,49 (с, 1Н), 9,08 - 9,05 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,88 - 7,81 (м, 2Н), 7,66 (с, 1Н), 7,46 - 7,42 (м, 1Н), 7,35 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,67- 5,63 (м, 1Н), 4,96 - 4,81 (м, 3Н), 4,24 - 4,21 (м, 3Н), 3,88 - 3,85 (м, 1Н), 2,62 - 2,56 (м, 2Н), 1,69 (с, 3Н), 1,48 (д, J = 6,0 Гц, 3Н) м.д.
365	(R)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-оксетан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	489,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1Н), 9,09 - 9,06 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 2Н), 7,68 (с, 1Н), 7,45 - 7,41 (м, 1Н), 7,37 - 7,35 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,80 - 5,76 (м, 1Н), 4,88 - 4,85 (м, 2Н), 4,74 - 4,68 (м, 1Н), 4,58 - 4,53 (м, 1Н), 4,24 - 4,21 (м, 3Н), 3,87 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,04 - 2,98 (м, 1Н), 2,60 - 2,58 (м, 1Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
371	(R)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-(оксетан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	489,5	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (с, 1Н), 9,08 - 9,07 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,87 - 7,82 (м, 2Н), 7,68 (с, 1Н), 7,47 - 7,43 (м, 1Н), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,80 - 5,76 (м, 1Н), 4,88 - 4,85 (м, 2Н), 4,72 - 4,68 (м, 1Н), 4,58 - 4,53 (м, 1Н), 4,24 - 4,21 (м, 3Н), 3,87 (д, J = 11,2 Гц, 1Н), 3,05 - 2,98 (м, 1Н), 2,58 - 2,55 (м, 1Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
375	N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксамид	517,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,56 (с, 1H), 9,10 - 9,09 (м, 1H), 8,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,22 - 8,20 (м, 1H), 7,82 - 7,78 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,79 - 4,59 (м, 4H), 4,30 - 4,17 (м, 2H), 4,11 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,98 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,96 - 2,86 (м, 1H), 2,74 - 2,67 (м, 1H) м.д.
377	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-фтор-5-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (с, 1H), 9,08 - 9,06 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 - 7,73 (м, 2H), 7,39 - 7,18 (м, 3H), 6,80 - 6,77 (м, 1H), 5,03 - 4,74 (м, 2H), 4,31 - 4,10 (м, 3H), 3,89 - 3,84 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,69 (с, 3H) м.д.
379	(R)-N-(2-((4-(3-(1-ацетилазетидин-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	530,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,97 - 7,92 (м, 1H), 7,90 - 7,85 (м, 1H), 7,82 - 7,77 (м, 1H), 7,45 - 7,43 (м, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 2H), 4,68 - 4,61 (м, 3H), 4,45 - 4,38 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,30 - 4,24 (м, 1H), 4,19 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 4,08 - 4,01 (м, 1H), 3,98 - 3,88 (м, 2H), 1,93 (с, 3H), 1,75 (с, 3H) м.д.
382	N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)спиро[хроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксамид	517,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,84 - 12,22 (м, 1H), 8,96 - 8,93 (м, 1H), 8,82 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 - 8,19 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 - 7,68 (м, 2H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,56 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,21 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,18 - 4,10 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,35 - 2,30 (м, 2H) м.д.
388	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-((S)-2,2-дифторциклопропил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	509,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,47 (с, 1H), 9,09 - 9,06 (м, 1H), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,81 - 7,78 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,41 - 7,38 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,93 - 4,81 (м, 2H), 4,24 - 4,19 (м, 3H), 3,88 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,09 - 3,02 (м, 1H), 2,02 - 1,94 (м, 2H), 1,69 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
389	(S)-4-фтор-4-метил-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	507,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,70 - 12,45 (м, 1H), 9,14 - 9,01 (м, 1H), 8,89 - 8,78 (м, 1H), 8,29 - 8,15 (м, 2H), 7,95 - 7,85 (м, 1H), 7,83 - 7,76 (м, 1H), 7,75 - 7,68 (м, 1H), 7,55 - 7,43 (м, 1H), 7,35 - 7,23 (м, 1H), 6,71 - 6,56 (м, 1H), 4,91 - 4,82 (м, 1H), 4,80 - 4,68 (м, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 2H), 4,14 - 4,02 (м, 1H), 3,91 - 3,78 (м, 1H), 3,58 - 3,49 (м, 3H), 1,79 - 1,61 (м, 3H) м.д.
391	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-((R)-2,2-дифторциклопропил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	509,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (с, 1H), 9,08 - 9,07 (м, 1H), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88 - 7,85 (м, 1H), 7,80 - 7,78 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,40 - 7,36 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,92 - 4,81 (м, 2H), 4,24 - 4,21 (м, 3H), 3,88 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,08 - 3,05 (м, 1H), 2,01 - 1,94 (м, 2H), 1,69 (с, 3H) м.д.
394	4-циано-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксамид	476,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,39 (шир. с, 1H), 8,69 - 8,67 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,5 - 7,47 (м, 2H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,81 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,97 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 2,30 - 2,28 (м, 1H), 2,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H) м.д.
397	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-метоксипиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	464,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1H), 9,09 (м, 1H), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,81 - 7,76 (м, 1H), 7,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,95 - 4,79 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,21 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,69 (с, 3H) м.д.
398	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-(дифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	483,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 - 12,43 (м, 1H), 9,09 (м, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,07 (шир. д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62 - 7,56 (м, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 - 6,94 (м, 1H), 4,96 - 4,79 (м, 2H), 4,29 - 4,22 (м, 2H), 4,22 - 4,16 (м, 1H), 3,87 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,69 (с, 3H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
399	(R)-4-циано-N-(2-((4-(4-фтор-3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 - 12,46 (м, 1Н), 9,16 - 9,01 (м, 1Н), 8,16 - 8,09 (м, 1Н), 7,93 - 7,83 (м, 1Н), 7,71 - 7,61 (м, 2Н), 7,52 - 7,44 (м, 1Н), 7,34 - 7,21 (м, 2Н), 4,96 - 4,81 (м, 2Н), 4,28 - 4,16 (м, 3Н), 3,97 - 3,81 (м, 4Н), 3,31 - 3,30 (м, 1Н), 1,70 (с, 3Н) м.д.
400	(R)-4-циано-N-(2-((4-(2-метоксипиридин-4-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	464,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,51 - 12,39 (м, 1Н), 9,11 - 9,08 (м, 1Н), 8,22 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,48 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 7,30 - 7,27 (м, 2Н), 4,93 - 4,81 (м, 2Н), 4,27 - 4,19 (м, 3Н), 3,88 - 3,85 (м, 4Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
401	(R)-4-циано-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	463,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (с, 1Н), 9,08 - 9,06 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,51 - 7,42 (м, 2Н), 7,38 - 7,25 (м, 2Н), 6,90 - 6,88 (м, 1Н), 5,00 - 4,77 (м, 2Н), 4,30 - 4,13 (м, 3Н), 3,86 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 1,69 (с, 3Н) м.д.
402	(R)-4-циано-N-(2-((4-(2-фтор-3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	481,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1Н), 9,11 - 9,07 (м, 1Н), 8,12 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 1Н), 7,59 - 7,51 (м, 2Н), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,24 - 7,18 (м, 1Н), 7,18 - 7,11 (м, 1Н), 4,94 - 4,75 (м, 2Н), 4,26 - 4,12 (м, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 3,84 (с, 1Н), 1,68 (с, 3Н) м.д.
415	4-циано-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоксамид	462,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,37 (шир. с, 1Н), 8,61 - 8,58 (м, 1Н), 7,86 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,60 - 7,57 (м, 1Н), 7,50 - 7,45 (м, 2Н), 7,36 - 7,33 (м, 1Н), 6,91 - 6,88 (м, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 6,57 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,18 - 4,12 (м, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,40 - 3,32 (м, 2Н), 2,23 - 2,16 (м, 1Н), 2,01 - 1,94 (м, 1Н), 1,71 (с, 3Н) м.д.

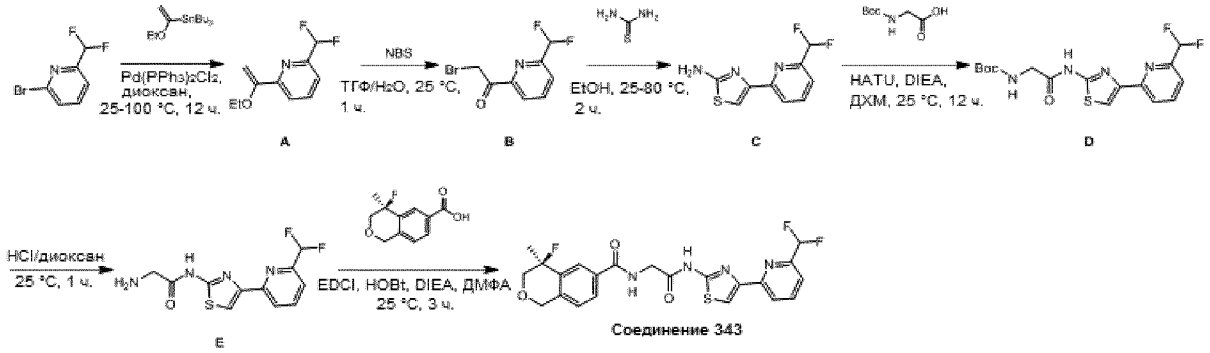
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
422	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-(3-фтороксетан-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	507	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 (с, 1Н), 8,95 - 8,92 (м, 1Н), 8,10 - 8,08 (м, 2Н), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,82 - 7,77 (м, 2Н), 7,56 - 7,49 (м, 2Н), 6,96 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 5,03 (д, J = 8,8 Гц ,1Н), 4,98 (д, J = 9,2 Гц, 2Н), 4,92 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,40 - 4,33 (м, 1Н), 4,30 - 4,24 (м, 1Н), 4,22 - 4,13 (м, 2Н), 2,46 - 2,41 (м, 1Н), 2,24 - 2,17 (м, 1Н), 1,79 (с, 3Н) м.д.
423	(S)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-(оксетан-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)хроман-6-карбоксамид	489,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (шир. с, 1Н), 8,94 - 8,91 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,82 - 7,79 (м, 2Н), 7,68 (с, 1Н), 7,44 - 7,40 (м, 1Н), 7,33 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,96 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,99 - 4,96 (м, 2Н), 4,67 - 4,63 (м, 2Н), 4,39 - 4,24 (м, 3Н), 4,19 - 4,13 (м, 2Н), 2,46 - 2,42 (м, 1Н), 2,24 - 2,17 (м, 1Н), 1,79 (с, 3Н) м.д.
428	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-((R)-2,2-дифторциклопропил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	509	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 - 12,40 (м, 1Н), 8,95 - 8,92 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,82 - 7,80 (м, 3Н), 7,68 (с, 1Н), 7,45 - 7,38 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 4,36 - 4,17 (м, 4Н), 3,08 - 3,05 (м, 1Н), 2,46 - 2,42 (м, 1Н), 2,21 - 2,19 (м, 1Н), 2,01 - 1,97 (м, 2Н), 1,19 (с, 3Н) м.д.
429	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-((S)-2,2-дифторциклопропил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	509	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,50 - 12,39 (м, 1Н), 8,95 - 8,92 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,82 - 7,80 (м, 3Н), 7,68 (с, 1Н), 7,42 - 7,38 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,36 - 4,17 (м, 4Н), 3,08 - 3,05 (м, 1Н), 2,47 - 2,43 (м, 1Н), 2,21 - 2,19 (м, 1Н), 2,01 - 1,95 (м, 2Н), 1,79 (с, 3Н) м.д.
431	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-метоксифенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	463	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,44 (с, 1Н), 8,99 - 8,82 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,86 - 7,77 (м, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,53 - 7,42 (м, 2Н), 7,39 - 7,27 (м, 1Н), 7,00 - 6,84 (м, 2Н), 4,41 - 4,12 (м, 4Н), 3,80 (с, 3Н), 2,46 - 2,41 (м, 1Н), 2,27 - 2,13 (м, 1Н), 1,80 (с, 3Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
433	(S)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-7-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)хроман-6-карбоксамид	514,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,54 (шир. с, 1Н), 8,95 - 8,93 (м, 1Н), 8,82 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 8,22 - 8,19 (м, 1Н), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,83 - 7,81 (м, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,63 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 4,36 - 4,19 (м, 4Н), 3,52 (с, 3Н), 2,46 - 2,42 (м, 1Н), 2,23 - 2,18 (м, 1Н), 1,80 (с, 3Н) м.д.
440	(S)-4-циано-4-метил-N-(2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)хроман-6-карбоксамид	510	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (шир. с, 1Н), 9,03 - 8,87 (м, 1Н), 8,74 - 8,63 (м, 2Н), 8,31 (с, 1Н), 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,86 - 7,73 (м, 5Н), 7,65 - 7,53 (м, 1Н), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 1Н), 4,42 - 4,15 (м, 4Н), 2,48 - 2,40 (м, 1Н), 2,26 - 2,16 (м, 1Н), 1,80 (с, 3Н). м.д.
442	(S)-4-циано-N-(2-((4-(3-(дифторметил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	483,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (шир. с, 1Н), 8,95 - 8,93 (м, 1Н), 8,18 - 8,02 (м, 3Н), 7,85 - 7,73 (м, 2Н), 7,64 - 7,47 (м, 2Н), 7,27 - 6,91 (м, 2Н), 4,42 - 4,25 (м, 2Н), 4,23 - 4,11 (м, 2Н), 2,45 - 2,42 (м, 1Н), 2,25 - 2,21 (м, 1Н), 1,81 (с, 3Н) м.д.
305	(R)-N-(2-((4-(3-(3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	529,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,61 - 12,28 (м, 1Н), 9,08 - 9,07 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,2 Гц, 1Н), 7,92 - 7,80 (м, 2Н), 7,71 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,36 - 7,35 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,96 - 4,79 (м, 2Н), 4,28 - 4,17 (м, 3Н), 4,02 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 3,92 - 3,78 (м, 2Н), 3,53 - 3,42 (м, 2Н), 2,13 - 1,95 (м, 2Н), 1,70 (с, 3Н), 1,44 - 1,34 (м, 1Н), 1,04 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 0,91 - 0,89 (м, 1Н) м.д.
340	(R)-4-циано-4-метил-N-(2-((4-(3-(4-метилоксетан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)изохроман-6-карбоксамид	503,4	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,48 (с, 1Н), 9,08 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,90 - 7,76 (м, 2Н), 7,66 (с, 1Н), 7,51 - 7,41 (м, 1Н), 7,41 - 7,34 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 5,63 (м, 1Н), 5,03 - 4,72 (м, 3Н), 4,36 - 4,09 (м, 3Н), 3,86 (д, J = 11,6 Гц, 1Н), 3,05 (м, 1Н), 2,17 (м, 1Н), 1,69 (с, 3Н), 1,39 (д, J = 6,0 Гц, 3Н) м.д.

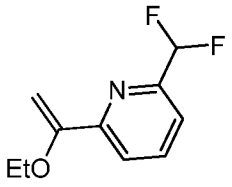
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
281	метил-(S)-4-(2-(2-(4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	490,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9,02 - 8,99 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 6,04 (д, J = 2,4 Гц, 1Н), 4,88 - 4,81 (м, 1Н), 4,78 - 4,68 (м, 1Н), 4,20 - 3,97 (м, 5Н), 3,89 - 3,78 (м, 1Н), 3,59 (с, 3Н), 2,94 - 2,75 (м, 3Н), 1,91 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 1,74 - 1,62 (м, 3Н), 1,52 - 1,42 (м, 2Н) м.д.
283	этил-(S)-3-(2-(2-((S)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	505,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,31 (с, 1Н), 9,04 - 9,01 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 4,87 - 4,83 (м, 1Н), 4,75 - 4,70 (м, 1Н), 4,24 - 4,20 (м, 1Н), 4,17 - 4,15 (м, 2Н), 4,10 - 4,02 (м, 3Н), 3,97 - 3,95 (м, 1Н), 3,88 - 3,79 (м, 1Н), 2,81 - 2,70 (м, 3Н), 2,06 - 2,03 (м, 1Н), 1,71 - 1,58 (м, 5Н), 1,51 - 1,40 (м, 1Н), 1,20 (м, 3Н) м.д.
284	этил-(S)-3-(2-(2-((R)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	505,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,30 (с, 1Н), 9,03 - 9,00 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,28 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 4,87 - 4,82 (м, 1Н), 4,74 - 4,69 (м, 1Н), 4,23 - 4,19 (м, 1Н), 4,16 - 4,11 (м, 2Н), 4,10 - 4,01 (м, 3Н), 3,97 - 3,90 (м, 1Н), 3,88 - 3,76 (м, 1Н), 2,82 - 2,70 (м, 3Н), 2,07 - 2,02 (м, 1Н), 1,70 - 1,60 (м, 5Н), 1,50 - 1,40 (м, 1Н), 1,19 (м, 3Н) м.д.
297	(S)-4-фтор-4-метил-N-(2-оксо-2-((4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиазол-2-ил)амино)этил)изохроман-6-карбоксамид	434,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD-d4) δ = 8,18 (с, 1Н), 7,88-7,85 (м, 1Н), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,72 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 4,88-4,87 (м, 1Н), 4,82 - 4,75 (м, 1Н), 4,28 (с, 2Н), 4,11 - 4,03 (м, 1Н), 4,03 - 3,97 (м, 2Н), 3,93 - 3,82 (м, 1Н), 3,57-3,51 (м, 2Н), 2,93-2,84 (м, 1Н), 1,96 - 1,87 (м, 2Н), 1,83 - 1,66 (м, 5Н) м.д.
301	метил-(S)-3-(2-(2-((R)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	491,1	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,31 (шир. с, 1Н), 9,03 - 9,01 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 4,86 - 4,82 (м, 1Н), 4,74 - 4,73 (м, 1Н), 4,26 - 4,18 (м, 1Н), 4,16 - 4,14 (м, 2Н), 4,10 - 4,03 (м, 1Н), 3,99 - 3,90 (м, 1Н), 3,88 - 3,78 (м, 1Н), 3,60 (с, 3Н), 2,85 - 2,70 (м, 3Н), 2,05 (д, J = 12,4 Гц, 1Н), 1,70 - 1,57 (м, 5Н), 1,50 - 1,44 (м, 1Н) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1Н ЯМР
302	метил-(S)-3-(2-(2-((S)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	491,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,31 (шир. с, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,88 (д, J = 6,8 Гц, 1Н), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 4,86 - 4,83 (м, 1Н), 4,78 - 4,74 (м, 1Н), 4,23 - 4,22 (м, 1Н), 4,15 (с, 2Н), 4,10 - 4,04 (м, 1Н), 3,96 - 3,95 (м, 1Н), 3,88 - 3,79 (м, 1Н), 3,60 (с, 3Н), 2,80 - 2,71 (м, 3Н), 2,06 - 2,03 (м, 1Н), 1,75 - 1,57 (м, 5Н), 1,47 - 1,44 (м, 1Н) м.д.
354	метил-(R)-3-(2-(2-((S)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	498,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,34 (с, 1Н), 9,07 - 9,03 (м, 1Н), 8,12 (д, *J* = 1,2 Гц, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 1Н), 7,29 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 4,95 - 4,79 (м, 2Н), 4,31 - 4,12 (м, 4Н), 4,03 - 3,83 (м, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 2,91 - 2,65 (м, 3Н), 2,05 (д, *J* = 12,0 Гц, 1Н), 1,76 - 1,57 (м, 5Н), 1,54 - 1,39 (м, 1Н) м.д.
355	метил-(R)-3-(2-(2-((R)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамидо)ацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат	498,3	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,33 (с, 1Н), 9,07 - 9,03 (м, 1Н), 8,11 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,88 - 7,85 (м, 1Н), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 4,96 - 4,78 (м, 2Н), 4,30 - 4,12 (м, 4Н), 4,05 - 3,81 (м, 2Н), 3,61 (с, 3Н), 2,92 - 2,65 (м, 3Н), 2,11 - 1,98 (м, 1Н), 1,78 - 1,57 (м, 5Н), 1,54 - 1,39 (м, 1Н) м.д.
294	(R)-N-(2-((4-(3-((1R,6S)-3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	529,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,68 - 12,36 (м, 1Н), 9,08 (м, 1Н), 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 7,90 - 7,81 (м, 2Н), 7,74 - 7,70 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,36 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 4,98 - 4,80 (м, 2Н), 4,27 - 4,19 (м, 3Н), 4,05 - 3,99 (м, 1Н), 3,90 - 3,79 (м, 2Н), 3,52 - 3,41 (м, 2Н), 2,12 - 2,04 (м, 1Н), 2,03 - 1,96 (м, 1Н), 1,70 (с, 3Н), 1,42 - 1,35 (м, 1Н), 1,04 (м, 1Н), 0,91 (м, 1Н) м.д.
295	(R)-N-(2-((4-(3-((1S,6R)-3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	529,2	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,73 - 12,11 (м, 1Н), 9,08 (м, 1Н), 8,18 - 8,10 (м, 1Н), 7,92 - 7,82 (м, 2Н), 7,75 - 7,69 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,38 - 7,33 (м, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1Н), 4,97 - 4,79 (м, 2Н), 4,28 - 4,18 (м, 3Н), 4,07 - 3,97 (м, 1Н), 3,91 - 3,79 (м, 2Н), 3,47 (м, 2Н), 2,12 - 2,04 (м, 1Н), 2,03 - 1,97 (м, 1Н), 1,70 (с, 3Н), 1,39 (с, 1Н), 1,04 (м, 1Н), 0,91 (м, 1Н) м.д.

Пример 111. Получение (S)-N-(2-((4-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамида (соединение 343)



Стадия 1: Получение 2-(дифторметил)-6-(1-этоксивинил)пиридина (промежуточное соединение A)

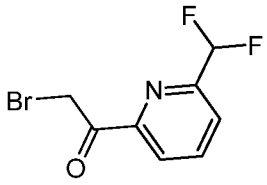


A

К смеси 2-бром-6-(дифторметил)пиридина (1 г, 4,81 ммоль) и трибутил-(1-этоксивинил)станнана (5,21 г, 14,42 ммоль, 4,87 мл) в диоксане (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (337,45 мг, 480,76 мкмоль) при 25 °C в атмосфере N_2, перемешивали смесь при 100 °C в атмосфере N_2 в течение 12 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором KF (200 мл), фильтровали. Промывали осадок на фильтре ЭА (50 мл *2). Экстрагировали фильтрат ЭА (50 мл *2), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением ***промежуточного соединения A*** (2,7 г, 3,64 ммоль) в виде черно-коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 200,1.

Стадия 2: Получение 2-бром-1-[6-(дифторметил)-2-пиридил]этанона (промежуточное соединение B)



B

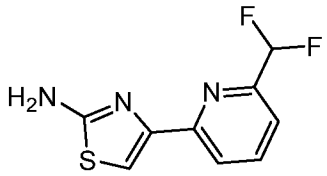
К смеси промежуточного соединения ***A*** (2,2 г, 2,96 ммоль) в ТГФ (8 мл) и H_2O (2 мл) добавляли NBS (2,11 г, 11,85 ммоль) при 25 °C и перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа.

Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл *2), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0 ~ 30% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения B*** (900 мг, 2,84 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 250,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,21 - 8,19 (м, 1H), 8,07 - 8,03 (м, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,82 - 6,54 (м, 1H), 4,84 (с, 2H) м.д.

Стадия 3: Получение 4-[6-(дифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амина (промежуточное соединение C)



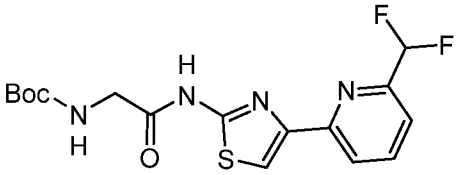
C

К смеси ***промежуточного соединения B*** (900 мг, 2,84 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли тиомочевину (324,35 мг, 4,26 ммоль) при 25 °C, перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и доводили до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в MeOH (3 мл) и выливали в воду (10 мл). Концентрировали смесь для удаления MeOH. Образовался желтый осадок. Фильтровали смесь с получением ***промежуточного соединения C*** (600 мг, 2,58 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 228,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,03 - 7,99 (м, 1H), 7,96 - 7,94 (м, 1H), 7,56 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 7,07 - 6,80 (м, 1H) м.д.

Стадия 4: Получение трет-бутил-N-[2-[[4-[6-(дифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]карбамата (промежуточное соединение D)



D

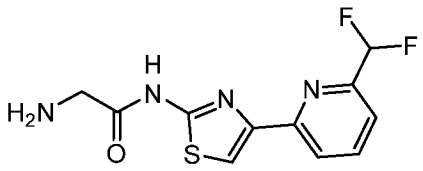
К смеси 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (462,56 мг, 2,64 ммоль), HATU (1,25 г, 3,30 ммоль) и DIEA (853,15 мг, 6,60 ммоль, 1,15 мл) в ДХМ (5 мл) добавляли ***промежуточное***

соединение C (500 мг, 2,20 ммоль) при 25 °C и перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл *2), объединенные органические слои концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0 ~ 60 % этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения D*** (700 мг, 1,56 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 385,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,80 - 9,76 (м, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,80 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,82 - 6,54 (м, 1H), 5,21 - 5,19 (м, 1H), 4,77 - 4,76 (м, 1H), 4,10 (шир. с, 2H), 1,51 (с, 9H) м.д.

Стадия 5: Получение 2-амино-N-[4-[6-(дифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-ил]ацетамида (промежуточное соединение E)



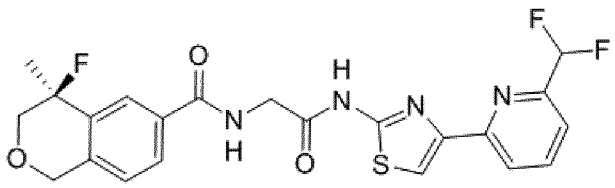
E

Смесь ***промежуточного соединения D*** (700 мг, 1,56 ммоль) в смеси HCl/диоксан (4 M, 7 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь с получением ***промежуточного соединения E*** (600 мг, 1,38 ммоль, HCl) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 285,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,90 (с, 1H), 8,53 (шир. с, 2H), 8,13 - 8,06 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,65 - 7,63 (м, 1H), 7,12 - 6,85 (м, 1H), 3,94 - 3,90 (м, 2H) м.д.

Стадия 6: Получение (S)-N-(2-((4-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамида



Соединение 343

К смеси (4S)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты (50 мг, 237,87 мкмоль), HOBt (43,83 мг, 324,36 мкмоль), EDCI (62,18 мг, 324,36 мкмоль) и DIEA (83,84 мг, 648,73 мкмоль, 113,00 мкл) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ***промежуточное соединение E*** (93,80 мг, 216,24 мкмоль, HCl) при 25 °C и перемешивали смесь в течение 3 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл) и

экстрагировали ЭА (3 мл x 3), объединенные органические слои концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Маслянистое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (UniSil 3 - 100 C18 Ultra (150*25 мм*3 мкм); подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 38% - 68%, 7,5 мин). Концентрировали элюент для удаления ACN и лиофилизировали с получением (S)-N-(2-((4-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамида (соединение 343) (21,48 мг, 42,54 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z; $[M+H]^+$ = 477,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,55 (с, 1H), 9,07 (шир. с, 1H), 8,20 (шир. с, 1H), 8,09 (шир. д, *J* = 2,8 Гц, 2H), 7,88 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,64 - 7,63 (м, 1H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 - 6,84 (м, 1H), 4,87 - 4,80 (м, 1H), 4,74 - 4,71 (м, 1H), 4,22 (шир. с, 2H), 4,07 - 4,04 (м, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 1H), 1,71 (д, *J* = 20,4 Гц, 3H) м.д.

Хиральная СЖХ: Cellucoat-MeOH (ДЭА)-40-3мл-35T.lcm; Rt = 0,907 мин.

Пример 112. Получение соединений согласно настоящему изобретению

Следующие соединения в **таблице 10** получали стандартными химическими приемами и способами, подобными тем, которые были использованы для получения соединений, описанных в настоящем документе.

Таблица 10.

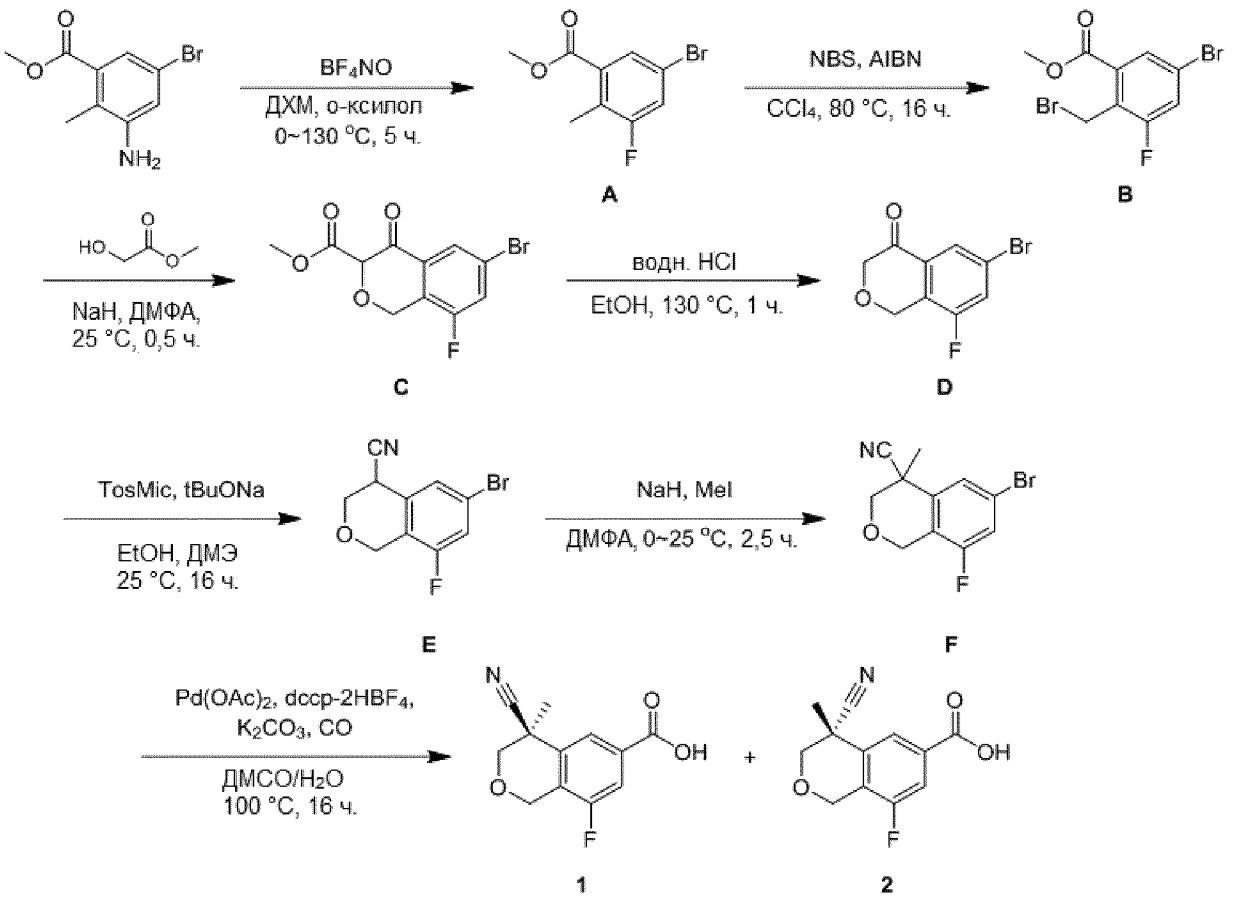
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
292	(R)-N-(2-((4-(6-((1R,6S)-3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	530,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,13 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (м, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,75 - 7,70 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 4,91 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,20 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,09 - 4,03 (м, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 2H), 3,69 - 3,63 (м, 1H), 3,53 - 3,46 (м, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,17 - 2,09 (м, 1H), 1,86 - 1,80 (м, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,43 - 1,37 (м, 1H), 1,06 - 1,02 (м, 1H) м.д.
293	(R)-N-(2-((4-(6-((1S,6R)-3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоксамид	530,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ = 8,13 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,75 - 7,69 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 4,90 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,20 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,10 - 4,02 (м, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 2H), 3,71 - 3,61 (м, 1H), 3,53 - 3,46 (м, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,16 - 2,09 (м, 1H), 1,87 - 1,80 (м, 1H), 1,76 (с, 3H), 1,41-1,37 (м, 1H), 1,06-1,02 (м, 1H) м.д.

№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
330	(S)-4-фтор-N-(2-((4-(2-(1-гидроксициклопропил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	483	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 (шир. с, 1H), 9,09 - 9,07 (м, 1H), 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,59 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,89 - 4,70 (м, 2H), 4,28 - 4,16 (м, 2H), 4,11 - 4,04 (м, 1H), 3,89 - 3,79 (м, 1H), 1,72 - 1,65 (м, 3H), 1,25 - 1,23 (м, 2H), 1,10 (шир. д, J = 3,2 Гц, 2H) м.д.
378	(S)-4-циано-N-(2-((4-(6-((R)-2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	510,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,46 (шир. с, 1H), 8,95 - 8,92 (м, 1H), 8,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,87 - 7,80 (м, 4H), 7,40 - 7,39 (м, 1H), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,36 - 4,35 (м, 1H), 4,28 - 4,27 (м, 1H), 4,21 - 4,19 (м, 2H), 3,23 - 3,21 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 2H), 2,22 - 2,00 (м, 1H), 2,00 - 1,96 (м, 1H), 1,80 (с, 3H) м.д.
380	(S)-4-циано-N-(2-((4-(6-((S)-2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	510,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,49 (с, 1H), 8,98 - 8,90 (м, 1H), 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,93 - 7,73 (м, 4H), 7,40 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,41 - 4,34 (м, 1H), 4,32 - 4,25 (м, 1H), 4,25 - 4,17 (м, 2H), 3,26 - 3,19 (м, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 2H), 2,25 - 2,19 (м, 1H), 2,05 - 2,00 (м, 1H), 1,81 (с, 3H) м.д.
386	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((S)-2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	510,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,59 - 12,42 (м, 1H), 9,10 - 9,06 (м, 1H), 8,12 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,91 - 7,79 (м, 4H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,94 - 4,79 (м, 2H), 4,30 - 4,16 (м, 3H), 3,86 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,24 - 3,18 (м, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,69 (с, 3H) м.д.
387	(R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((R)-2,2-дифторциклопропил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилизохроман-6-карбоксамид	510,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,50 (с, 1H), 9,10 - 9,06 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 - 7,80 (м, 4H), 7,39 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,95 - 4,80 (м, 2H), 4,27 - 4,16 (м, 3H), 3,86 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,24 - 3,18 (м, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,07 - 1,97 (м, 1H), 1,69 (с, 3H) м.д.

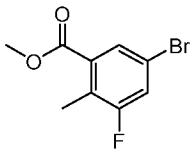
№	Название	ЖХ-МС (m/z)	1H ЯМР
439	(S)-4-циано-N-(2-((4-(6-циклопропилпиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	474,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 - 7,80 (м, 1H), 7,77 - 7,74 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66 - 7,62 (м, 1H), 7,13 - 7,06 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 2H), 4,30 (с, 2H), 2,52 - 2,41 (м, 1H), 2,26 - 2,17 (м, 1H), 2,15 - 2,05 (м, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,11 - 0,93 (м, 4H) м.д.
430	(S)-4-циано-N-(2-((4-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-метилхроман-6-карбоксамид	484,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,61 (с, 1H), 9,02 - 8,99 (м, 1H), 8,17 - 8,15 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,89 - 7,86 (м, 1H), 7,72 - 7,69 (м, 1H), 7,05 - 6,91 (м, 2H), 4,46 - 4,26 (м, 4H), 2,51 - 2,49 (м, 1H), 2,28 - 2,25 (м, 1H), 1,87 (с, 3H) м.д.
331	(S)-N-(2-((4-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоксамид	477,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,55 (с, 1H), 9,07 (шир. с, 1H), 8,20 (шир. с, 1H), 8,09 (шир. д, J = 2,8 Гц, 2H), 7,88 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,64 - 7,63 (м, 1H), 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 - 6,84 (м, 1H), 4,87 - 4,80 (м, 1H), 4,74 - 4,71 (м, 1H), 4,22 (шир. с, 2H), 4,07 - 4,04 (м, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 1H), 1,71 (д, J = 20,4 Гц, 3H) м.д.

Пример 113. Получение промежуточных соединений

Промежуточные соединения 1 и 2: Получение (R)-4-циано-8-фтор-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты и (S)-4-циано-8-фтор-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-5-бром-3-фтор-2-метилбензоата (промежуточное соединение A)

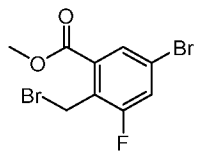


A

К раствору метил-3-амино-5-бром-2-метилбензоата (11 г, 45,07 ммоль) в ДХМ (100 мл) по частям добавляли тетрафторборат нитридооксония (6,84 г, 58,59 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Затем добавляли о-ксилол (250 мл) и медленно нагревали раствор до 80 °C, и перемешивали при 80 °C в течение 1 часа для удаления ДХМ. Затем медленно нагревали раствор до 130 °C и перемешивали при 130 °C в течение 3 часов. Выливали реакционную смесь в воду (200 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл*3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 10/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения A*** (10 г, 40,48 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,83 (с, 1H), 7,37 - 7,34 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,44 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H) м.д.

Стадия 2: Получение метил-5-бром-2-(бромметил)-3-фторбензоата (промежуточное соединение B)

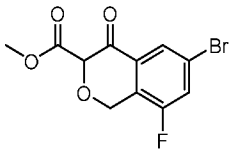


B

К смеси ***промежуточного соединения A*** (10 г, 40,48 ммоль) и NBS (7,20 г, 40,48 ммоль) в CCl_4 (100 мл) добавляли AIBN (664,65 мг, 4,05 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (100 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения B*** (9,8 г, 30,07 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,94 - 7,93 (м, 1H), 7,83 - 7,82 (м, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 7,37 - 7,36 (м, 1H), 4,95 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,91 (с, 2H), 2,44 (д, *J* = 2,4 Гц, 2H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-6-бром-8-фтор-4-оксоизохроман-3-карбоксилата (промежуточное соединение C)

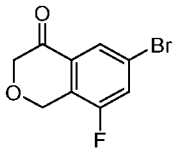


C

К смеси ***промежуточного соединения B*** (9,8 г, 30,07 ммоль) и метил-2-гидроксиацетата (5,42 г, 60,13 ммоль, 4,63 мл) в ДМФА (60 мл) медленно добавляли NaH (2,40 г, 60,13 ммоль, чистота 60%) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 10/1~3/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения C*** (5 г, 16,50 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,26 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,31 - 7,29 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,93 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение 6-бром-8-фторизохроман-4-он (промежуточное соединение D)

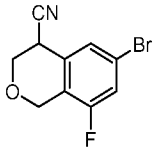


D

К смеси ***промежуточного соединения C*** (1,8 г, 5,94 ммоль) в EtOH (18 мл) добавляли HCl (12 M, 36 мл). Перемешивали смесь при 130 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (200 мл) и затем фильтровали. Сушили осадок на фильтре под вакуумом с получением ***промежуточного соединения D*** (1,3 г, 5,31 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,97 - 7,94 (м, 1H), 7,85 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,41 (с, 2H) м.д.

Стадия 5: Получение 6-бром-8-фторизохроман-4-карбонитрила (промежуточное соединение E)

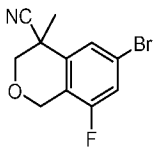


E

К смеси ***промежуточного соединения D*** (100 мг, 408,09 мкмоль), 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (119,51 мг, 612,13 мкмоль) и EtOH (150,40 мг, 3,26 ммоль, 190,86 мкл) в ДМЭ (4 мл) добавляли t-BuONa (86,28 мг, 897,79 мкмоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 30/1~8/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения E*** (55 мг, 214,78 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,83 (с, 1H), 7,37 - 7,34 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,44 (д, *J* = 2,4 Гц, 3H) м.д.

Стадия 6: Получение 6-бром-8-фтор-4-метилизохроман-4-карбонитрила (промежуточное соединение F)



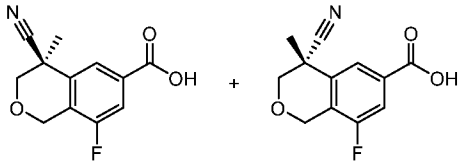
F

К смеси ***промежуточного соединения E*** (50 мг, 195,26 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NaH (15,62 мг, 390,52 мкмоль, чистота 60%) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 30 минут. Затем добавляли MeI (138,57 мг, 976,29 мкмоль, 60,78 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в воду (15 мл) и

экстрагировали EtOAc (15 мл *2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 30/1~5/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения F*** (35 мг, 129,58 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,75 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 4,88 - 4,80 (м, 1H), 4,77 - 4,69 (м, 1H), 4,19 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,80 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 1,66 (с, 3H) м.д.

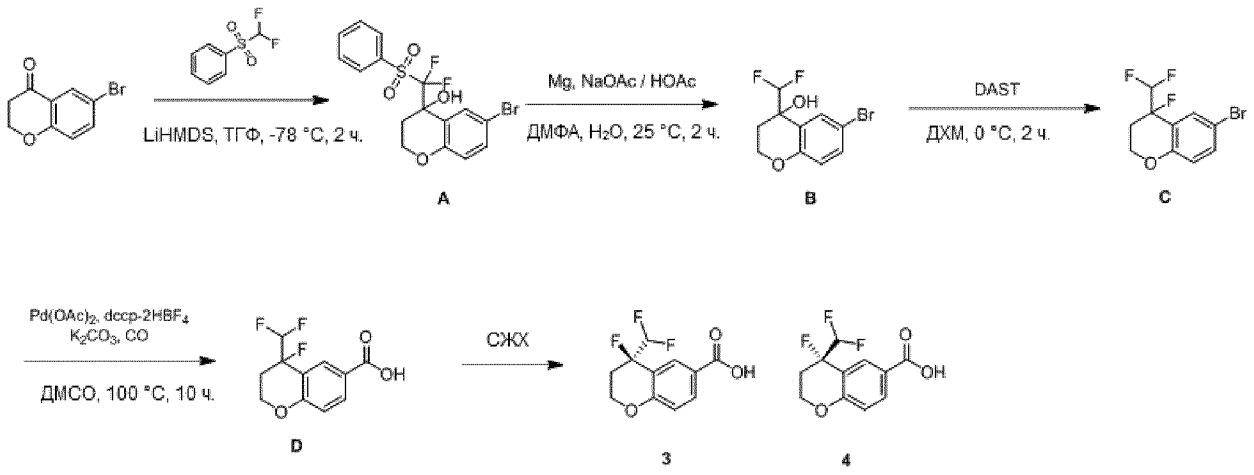
Стадия 7: Получение (R)-4-циано-8-фтор-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты и (S)-4-циано-8-фтор-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты (промежуточные соединения 1 и 2)



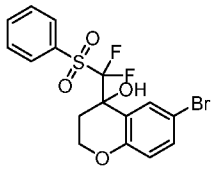
1 2

К смеси ***промежуточного соединения F*** (30 мг, 111,07 мкмоль) в ДМСО (2 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (13,60 мг, 22,21 мкмоль), K_2CO_3 (23,03 мг, 166,61 мкмоль), H_2O (20,01 мг, 1,11 ммоль, 20,01 мкл) и $Pd(OAc)_2$ (2,49 мг, 11,11 мкмоль). Полученную смесь три раза продували CO. Перемешивали смесь при 100 °C в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) в течение 4 часов. Выливали реакционную смесь в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Отбрасывали органическую фазу. Водный слой доводили до pH 4 с помощью 1 н. водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Разделяли остаток методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O ETOH]; B%: 20%-20%, 1,85 мин; 76 минмин). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения 1*** (25 мг, 106,29 мкмоль) в виде желтого твердого вещества и ***промежуточного соединения 2*** (25 мг, 102,45 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточные соединения 3 и 4: Получение (R)-4-(дифторметил)-4-фторхроман-6-карбоновой кислоты и (S)-4-(дифторметил)-4-фторхроман-6-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 6-бром-4-(дифтор(фенилсульфонил)метил)хроман-4-ола (промежуточное соединение A)

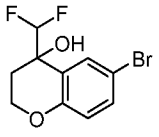


A

К раствору 6-бромхроман-4-она (3 г, 13,21 ммоль), дифторметилсульфонилбензола (3,81 г, 19,82 ммоль, 2,82 мл) в ТГФ (30 мл) добавляли LiHMDS (1 М, 26,43 мл) при -78 °С. Затем перемешивали смесь при -78 °С в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл*2). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (50 мл) и сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 3:1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (3,6 г, 7,73 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,02 (д, *J* = 7,6 Гц, 2Н), 7,88 - 7,77 (м, 1Н), 7,73 - 7,61 (м, 3Н), 7,34 - 7,33 (м, 1Н), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1Н), 4,54 - 4,26 (м, 2Н), 3,74 (с, 1Н), 3,19 - 3,02 (м, 1Н), 2,59 - 2,42 (м, 1Н) м.д.

Стадия 2: Получение 6-бром-4-(дифторметил)хроман-4-ола (промежуточное соединение B)



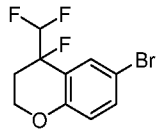
B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (3,5 г, 8,35 ммоль), Mg (3,04 г, 125,23ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли NaOAc/HOAc (8 М, 52,18 мл). Затем перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в воду (100 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 3:1).

Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения B*** (2 г, 6,45 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,51 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,26 (м, 1H), 6,72 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,13 - 5,70 (м, 1H), 4,36 - 4,10 (м, 2H), 2,78 (с, 1H), 2,33 - 2,18 (м, 1H), 2,06 - 1,98 (м, 1H) м.д.

Стадия 3: Получение 6-бром-4-(дифторметил)-4-фторхромана (промежуточное соединение C)

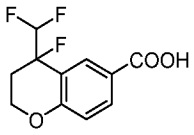


C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (1,9 г, 6,81 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DAST (2,19 г, 13,62 ммоль, 1,80 мл) при 0 °C. Затем перемешивали смесь при 0 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл*2). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2, ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5:1) с получением ***промежуточного соединения C*** (1 г, 3,20 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,57 (с, 1H), 7,48 - 7,30 (м, 1H), 7,12 - 6,79 (м, 1H), 6,42 - 5,92 (м, 1H), 4,55 - 4,13 (м, 2H), 2,65 - 2,24 (м, 2H) м.д.

Стадия 4: Получение 4-(дифторметил)-4-фторхроман-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение D)

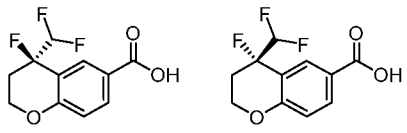


D

В раствор ***промежуточного соединения C*** (700 мг, 2,49 ммоль) в ДМСО (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (27,96 мг, 124,52 мкмоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (152,48 мг, 249,05 мкмоль) и K_2CO_3 (516,32 мг, 3,74 ммоль). Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 10 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали реакционный раствор с получением фильтрата. Разбавляли полученный раствор H_2O (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл*5). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл * 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0 ~ 100% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин). Концентрировали элюент при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения D*** (520 мг, 2,07 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,17 (с, 1H), 8,02 - 7,99 (м, 1H), 6,95 - 6,92 (м, 1H), 6,40 - 5,96 (м, 1H), 4,50 - 4,34 (м, 1H), 4,31 - 4,18 (м, 1H), 2,58 - 2,21 (м, 2H) м.д.

Стадия 5: Получение (R)-4-(дифторметил)-4-фторхроман-6-карбоновой кислоты и (S)-4-(дифторметил)-4-фторхроман-6-карбоновой кислоты (промежуточные соединения 3 и 4)



3 4

Промежуточное соединение D (520 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.) очищали методом СЖХ разделения при следующих условиях: колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O MEOH]; B%: 15% - 15%, 1,95 мин; 89 мин) с получением двух пиков. Элюированный пик 1 (Rt = 0,839 мин) концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения 3*** (250 мг, 1,02 ммоль) в виде белого твердого вещества. Элюированный пик 2 (Rt = 0,936 мин) концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения 4*** (255 мг, 1,04 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 3:

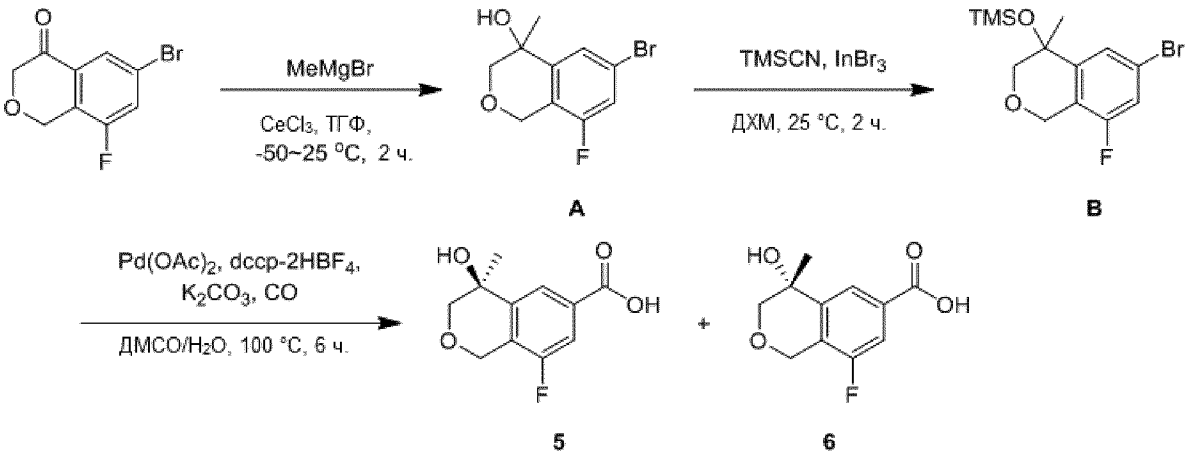
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 247,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,34 - 6,00 (м, 1H), 4,47 - 4,32 (м, 1H), 4,29 - 4,15 (м, 1H), 2,53 - 2,17 (м, 2H) м.д.

Хиральная СЖХ: IG-3_5CM_MEOH(ДЭА)_5_40_3МЛ_T35.M, Rt = 0,860 мин

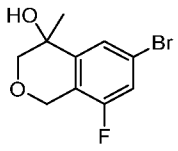
Хиральная СЖХ: IG-3_5CM_MEOH(ДЭА)_5_40_3МЛ_T35.M, Rt = 0,842 мин, 0,936 мин (рацемат)

Промежуточные соединения 5 и 6: Получение (S)-8-фтор-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты и (R)-8-фтор-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты



A B 5 6

Стадия 1: Получение 6-бром-8-фтор-4-метилизохроман-4-ола (промежуточное соединение A)

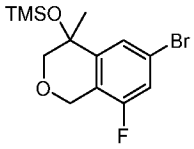


A

К смеси 6-бром-8-фторизохроман-4-она (полученного способом, описанным в FG-A3574) (250 мг, 1,02 ммоль) и $CeCl_3$ (125,73 мг, 510,11 мкмоль, 32,07 мкл) в ТГФ (2,5 мл) добавляли бром(метил)магний (3 М, 1,70 мл) при -50 °С в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 10/1~3/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения А*** (210 мг, 804,33 мкмоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,54 (с, 1Н), 7,14 (м, 1Н), 4,92 - 4,79 (м, 1Н), 4,74 - 4,62 (м, 1Н), 3,86 - 3,77 (м, 1Н), 3,76 - 3,65 (м, 1Н), 2,34 (с, 1Н), 1,53 (с, 3Н) м.д.

Стадия 2: Получение (6-бром-8-фтор-4-метилизохроман-4-ил)окситриметилсилана (промежуточное соединение В)

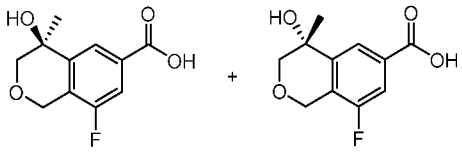


В

К раствору ***промежуточного соединения А*** (210 мг, 804,33 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TMSCN (239,38 мг, 2,41 ммоль, 301,87 мкл) и трибромид индия (57,03 мг, 160,87 мкмоль) при 0 °С. Затем перемешивали полученную смесь при 25 °С в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/EtOAc = 30/1~8/1). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения В*** (200 мг, 600,12 мкмоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,46 (с, 1Н), 7,09 (м, 1Н), 4,74 (с, 2Н), 3,75 (с, 2Н), 1,53 (с, 3Н), 0,07 - 0,04 (м, 9Н) м.д.

Стадия 3: Получение (S)-8-фтор-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты и (R)-8-фтор-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты (промежуточные соединения 5 и 6)



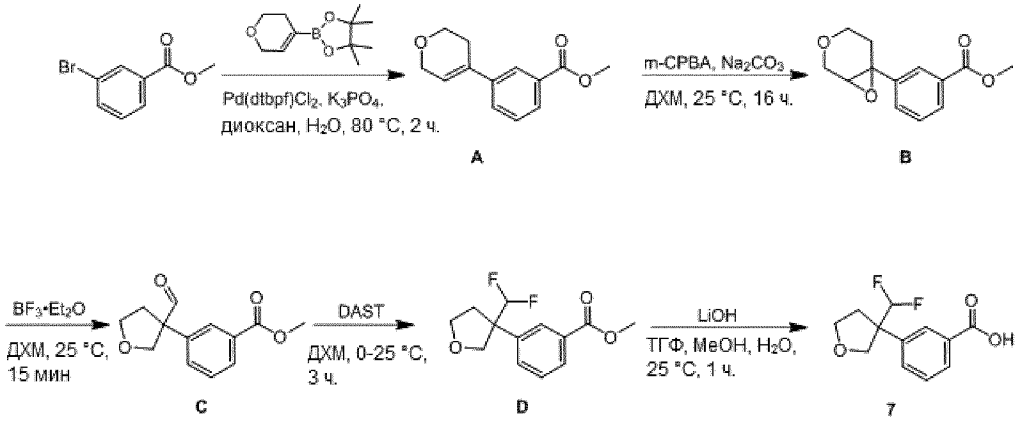
5 6

Смесь ***промежуточного соединения B*** (200 мг, 600,12 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (16,62 мг, 74,03 мкмоль), H_2O (133,40 мг, 7,40 ммоль, 133,40 мкл), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (90,67 мг, 148,09 мкмоль) и K_2CO_3 (153,51 мг, 1,11 ммоль) в ДМСО (2 мл) 3 раза дегазировали и продували CO. Перемешивали смесь при 100 °C в течение 6 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл *2). Отбрасывали органический слой. Водный слой доводили до pH 5 с помощью водного раствора HCl (1 M) и экстрагировали ЭА (20 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали фильтрат досуха с получением неочищенного продукта. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (условие с FA). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме для удаления MeCN и лиофилизировали. Разделяли остаток методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3H_2O ETOH]; B%: 30%-30%, 4 мин). Требуемую фракцию концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл), довдили до pH 5 с помощью водного раствора HCl (1M) и экстрагировали ЭА (20 мл*2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения 5*** (20 мг, 88,42 мкмоль, выход 14,73%) в виде желтого твердого вещества и ***промежуточного соединения 6*** (20 мг, 88,42 мкмоль, выход 14,73%) в виде желтого твердого вещества.

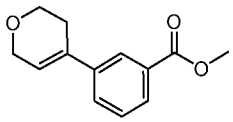
Промежуточное соединение 6:

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,00 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 4,91 - 4,66 (м, 2H), 3,71 - 3,65 (м, 1H), 3,59 - 3,53 (м, 1H), 1,41 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 7: Получение 3-(3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты



Стадия 1: Получение метил-3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензоата (промежуточное соединение A)

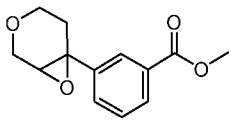


A

Смесь метил-3-бромбензоата (4 г, 18,60 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5 -тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,86 г, 27,90 ммоль), K_3PO_4 (11,84 г, 55,80 ммоль), ди-трет-бутил-(циклопентил)фосфана; дихлорпалладия; железа (1,21 г, 1,86 ммоль) и H_2O (4 мл) в диоксане (40 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Разбавляли реакционную смесь H_2O (80 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл *3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (1,21 г, 5,54 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,08 (м, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 1H), 6,22 (м, 1H), 4,35 (м, 2H), 3,98 - 3,93 (м, 5H), 2,59 - 2,54 (м, 2H) м.д.

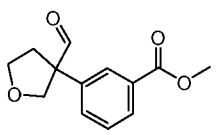
Стадия 2: Получение метил-3-(3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)бензоата (промежуточное соединение B)



B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (500 мг, 2,29 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли m-CPBA (1,09 г, 5,04 ммоль, чистота 80%) и Na_2CO_3 (582,76 мг, 5,50 ммоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор Na_2CO_3 (30 мл), затем концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток экстрагировали ЭА (30 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения B*** (758 мг, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Получение метил-3-(3-формилтетрагидрофуран-3-ил)бензоата (промежуточное соединение C)

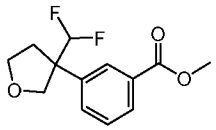


C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (536 мг, 2,29 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли BF_3•Et_2O (5,76 г, 40,59 ммоль, 5,01 мл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 15 минут. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор Na_2CO_3 (30 мл), затем концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ. Остаток экстрагировали ЭА (30 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 5/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения C*** (138 мг, 589,12 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,56 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 7,40 - 7,36 (м, 1H), 4,69 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,03 - 3,97 (м, 2H), 3,96 - 3,88 (м, 4H), 2,92 (м, 1H), 2,29 (м, 1H) м.д.

Стадия 4: Получение метил-3-[3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоата (промежуточное соединение D)

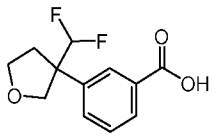


D

К раствору промежуточного соединения ***C*** (138 мг, 589,12 мкмоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли DAST (284,88 мг, 1,77 ммоль, 233,51 мкл) при 0 °C. Перемешивали смесь 25 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. Гасили реакционную смесь, по каплям добавляя насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) при 0 °C, и экстрагировали ДХМ (15 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15 мл *2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 30/1 ~ 3/1). Концентрировали элюент с получением промежуточного соединения ***D*** (50 мг, 195,13 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,12 - 8,03 (м, 1H), 8,03 - 7,98 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 6,16 - 5,60 (м, 1H), 4,50 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,14 - 4,06 (м, 1H), 3,99 - 3,92 (м, 6H), 2,64 (м, 1H), 2,42 - 2,31 (м, 1H) м.д.

Стадия 5: Получение 3-(3-(дифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 7)



7

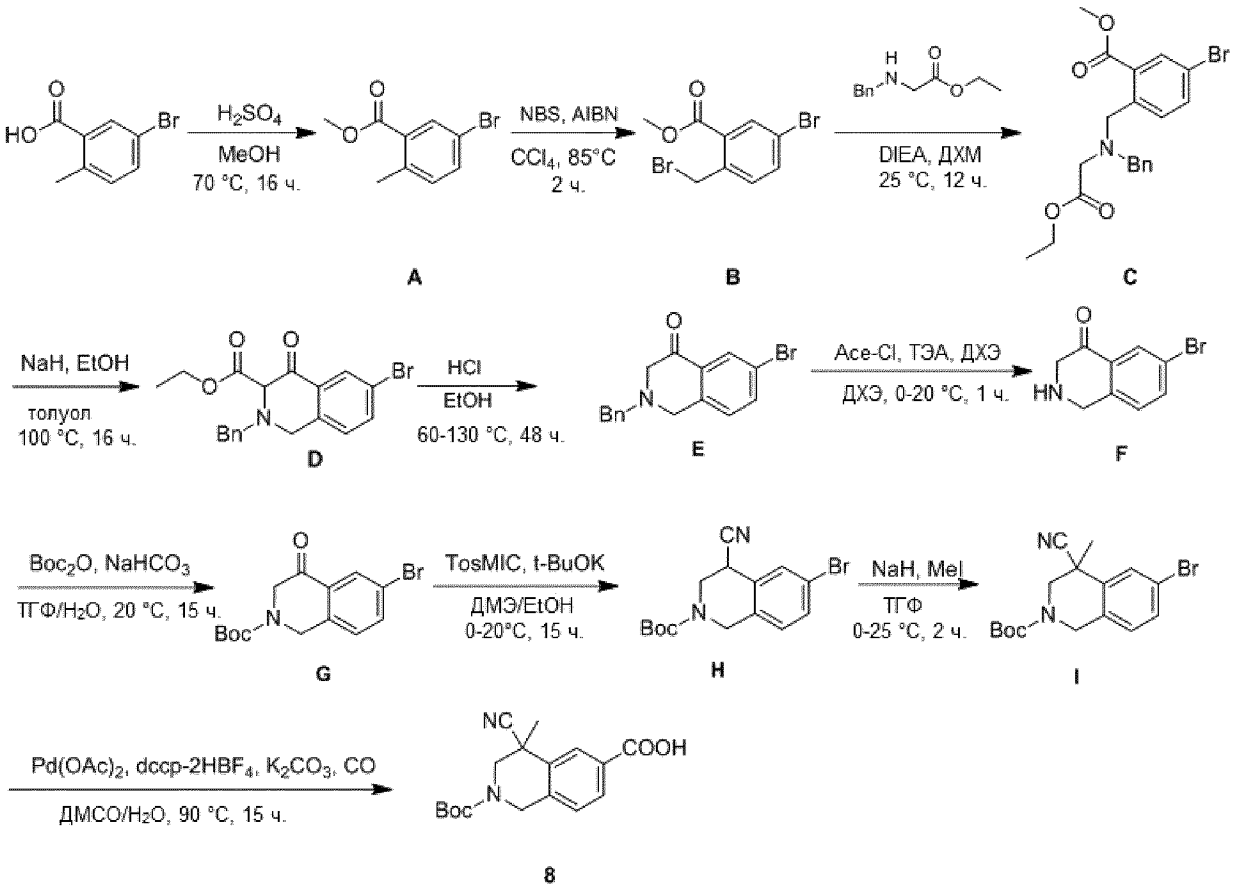
К раствору ***промежуточного соединения D*** (50 мг, 195,13 мкмоль) в ТГФ (0,3 мл), MeOH (0,3 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли LiOH (9,35 мг, 390,25 мкмоль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение

1 часа. Разбавляли реакционную смесь H_2O (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенные органические слои отбрасывали, а водные слои доводили до pH = 5 с помощью водного раствора HCl, затем экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения 7*** (40 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

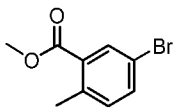
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 243,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,08 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 2H), 6,04 - 5,74 (м, 1H), 4,52 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,12 (м, 1H), 4,01 - 3,93 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,42 (с, 1H) м.д.

Промежуточное соединение 8: Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-5-бром-2-метилбензоата (промежуточное соединение A)



A

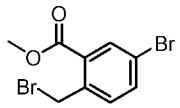
К раствору 5-бром-2-метилбензойной кислоты (30 г, 139,51 ммоль) в MeOH (210 мл) добавляли H_2SO_4 (6 мл). Перемешивали реакционную смесь и кипятили с обратным холодильником при 70 °C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (200 мл) и затем добавляли твердый Na_2CO_3 до

достижения pH = 10. Экстрагировали смесь EtOAc (200 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения А*** (32 г, 129,92 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 229,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,92 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 - 7,66 (м, 1H), 7,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,46 (с, 3H) м.д.

Стадия 2: Получение метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (промежуточное соединение B)

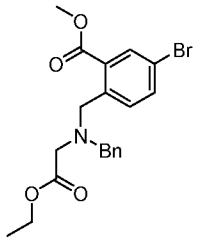


B

К раствору ***промежуточного соединения А*** (32 г, 139,70 ммоль) в CCl_4 (320 мл) добавляли NBS (27,35 г, 153,66 ммоль) и AIBN (2,29 г, 13,97 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 85 °C в течение 2 часов. Фильтровали смесь через силикагелевую колонку (100 г, SiO_2) и промывали смесью ПЭ и ЭА (5/1, 600 мл). Выпаривали растворитель с получением ***промежуточного соединения В*** (42 г, 121,38 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 - 7,80 (м, 1H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,88 (с, 3H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-2-[[бензил-(2-этокси-2-оксоэтил)амино]метил]-5-бромбензоата (промежуточное соединение C)



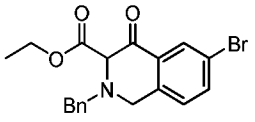
C

К раствору ***промежуточного соединения В*** (42 г, 136,38 ммоль) в ДХМ (420 мл) добавляли этил-2-(бензиламино)ацетат (31,62 г, 163,65 ммоль) и DIEA (35,25 г, 272,76 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 12 часов. Выливали реакционную смесь в воду (500 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (120 г флэш-колонка с силикагелем, элюент: градиент 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения С*** (42 г, 97,93 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 421,9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,73 - 7,72 (м, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 2H), 7,25 - 7,21 (м, 3H), 4,08 - 4,03 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 1,19 - 1,15 (м, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение этил-2-бензил-6-бром-4-оксо-1,3-дигидроизохинолин-3-карбоксилата (промежуточное соединение D)



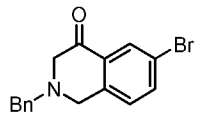
D

К раствору EtOH (6,91 г, 149,89 ммоль) в толуоле (210 мл) добавляли NaH (6,00 г, 149,89 ммоль, чистота 60%). Затем добавляли ***промежуточное соединение C*** (42 г, 99,93 ммоль) в толуоле (210 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 16 часов. Концентрировали реакционную смесь для удаления толуола. Остаток выливали в воду (300 мл) и экстрагировали ЭА (200 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения D*** (38 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 390,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,88 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,39 (м, 1H), 7,32 - 7,21 (м, 5H), 6,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,06 - 4,01 (м, 2H), 3,60 - 3,40 (м, 5H), 1,26 -1,17 (м, 3H) м.д.

Стадия 5: Получение 2-бензил-6-бром-1,3-дигидроизохинолин-4-она (промежуточное соединение E)



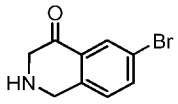
E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (38 г, 97,87 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли HCl (12 M, 200 мл) при 60 °C. Перемешивали реакционную смесь и кипятили с обратным холодильником при 130 °C в течение 48 часов. Постепенно образовалось желтое твердое вещество. Горячую реакционную смесь фильтровали с получением желтого твердого вещества. Полученное желтое твердое вещество растирали с МТБЭ (100 мл). Перемешивали суспензию в течение 10 минут и фильтровали с получением белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в насыщенном растворе $NaHCO_3$ (100 мл) и ЭА (100 мл), затем доводили смесь до pH = 10 с помощью Na_2CO_3 (тв.). Экстрагировали смесь ЭА (100 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения E*** (10 г, 30,99 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 316,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 - 7,77 (м, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 5H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,35 (с, 2H) м.д.

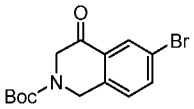
Стадия 6: Получение 6-бром-2,3-дигидро-1H-изохинолин-4-она (промежуточное соединение F)



F

К смеси ***промежуточного соединения E*** (4 г, 12,65 ммоль) в ДХЭ (60 мл) добавляли 1-хлорэтилкарбонохлоридат (5,43 г, 37,95 ммоль), DIPEA (1,63 г, 12,65 ммоль) при 0 °C, перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. В смесь добавляли MeOH (5 мл), затем перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением ***промежуточного соединения F*** (3 г, неочищенное, HCl) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 7: Получение трет-бутил-6-бром-4-оксо-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилата (промежуточное соединение G)



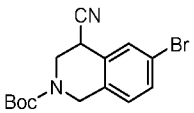
G

К смеси ***промежуточного соединения F*** (3 г, 11,43 ммоль) в ТГФ (40 мл) и воде (8 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (7,48 г, 34,29 ммоль, 7,88 мл) и $NaHCO_3$ (2,88 г, 34,29 ммоль) при 20 °C, затем перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. В полученную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 5/1) с получением ***промежуточного соединения G*** (3,2 г, 9,81 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM-55]^+$ = 270,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,20 - 8,15 (м, 1H), 7,72 - 7,65 (м, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 1H), 4,78 - 4,68 (с, 2H), 4,38 - 4,27 (с, 2H), 1,49 - 1,47 (с, 9H) м.д.

Стадия 8: Получение трет-бутил-6-бром-4-циано-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (промежуточное соединение H)

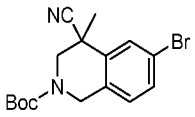


H

К смеси ***промежуточного соединения G*** (2,7 г, 8,28 ммоль, 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (2,42 г, 12,42 ммоль) и EtOH (3,81 г, 82,78 ммоль) в ДМЭ (60 мл) по частям добавляли *t*-BuOK (1,86 г, 16,56 ммоль) при 0 °C. После добавления медленно нагревали смесь до 20 °C и перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. Разбавляли смесь водой (2 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА = 5:1) с получением ***промежуточного соединения H*** (1 г, 2,88 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 281,0.

Стадия 9: Получение трет-бутил-6-бром-4-циано-4-метил-1,3-дигидроизохинолин-2-карбоксилата (промежуточное соединение I)



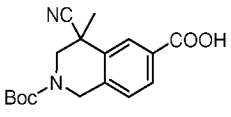
I

К смеси ***промежуточного соединения H*** (1 г, 2,97 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли NaH (178,20 мг, 4,46 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут и затем добавляли CH_3I (1,27 г, 8,91 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали смесь ЭА (15 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением ***промежуточного соединения I*** (650 мг, 1,85 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM-55]^+$ = 295,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,69 - 7,61 (м, 1H), 7,46 - 7,41 (м, 1H), 7,06 - 7,00 (м, 1H), 4,83 - 4,68 (м, 1H), 4,51 - 4,39 (м, 1H), 4,12 - 3,89 (м, 1H), 3,83 - 3,61 (м, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,51 (с, 9H) м.д.

Стадия 10: Получение 2-(трет-бутоксикарбонил)-4-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 8)



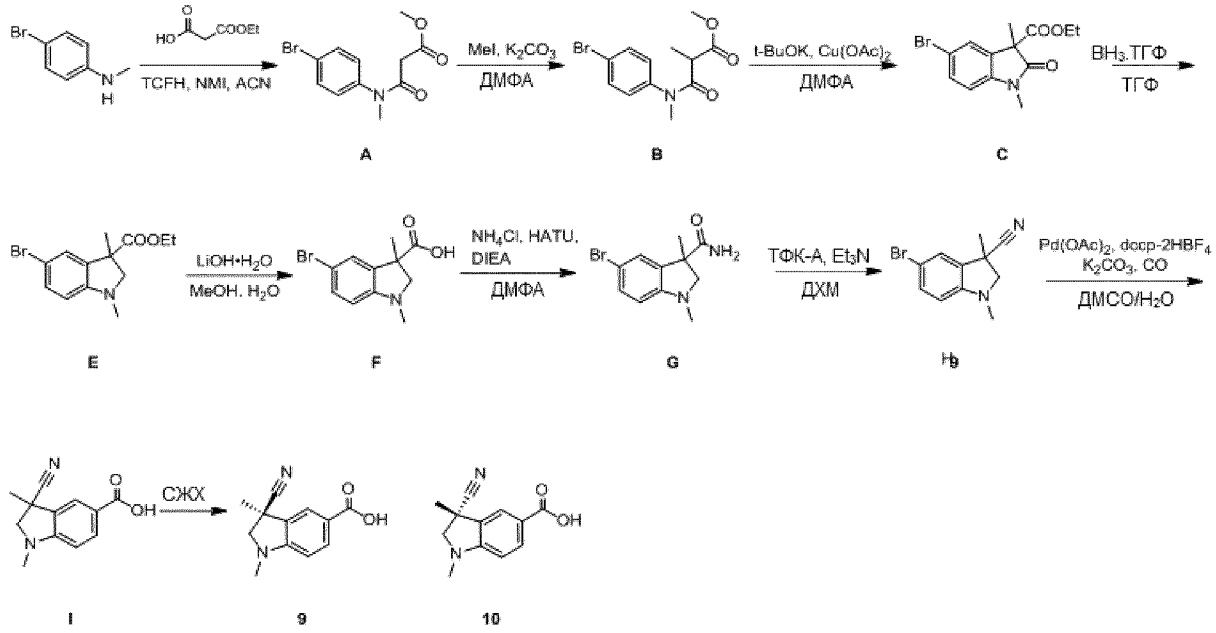
8

К смеси ***промежуточного соединения I*** (250 мг, 711,77 мкмоль) в ДМСО (3 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (43,58 мг, 71,18 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (7,99 мг, 35,59 мкмоль), K_2CO_3 (147,56 мг, 1,07 ммоль), H_2O (25,65 мг, 1,42 ммоль), три раза дегазировали смесь N_2 и Перемешивали смесь при 90 °C в течение 15 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат водой (6 мл). Экстрагировали смесь ЭА (5 мл *3) и промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением

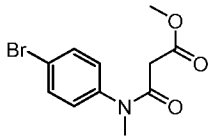
остатка. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Лиофилизировали элюент с получением ***промежуточного соединения 8*** (80 мг, 252,88 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,06 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 - 7,85 (м, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,80 - 4,55 (м, 2H), 4,13 - 3,96 (м, 1H), 3,69 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,45 (с, 9H) м.д.

Промежуточные соединения 9 и 10: Получение (S)-3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты и (R)-3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-3-((4-бромфенил)(метил)амино)-3-оксопропаноата (промежуточное соединение A)



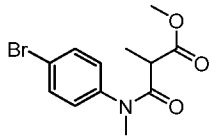
A

К смеси 4-бром-N-метиланилина (10 г, 53,75 ммоль), 3-этокси-3-оксопропановой кислоты (8,52 г, 64,50 ммоль) в CH_3CN (150 мл) добавляли гексафторфосфат [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмония (22,62 г, 80,63 ммоль), 1-метилимидазол (13,24 г, 161,25 ммоль, 12,85 мл) при 20 °C, перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой (10 мл) и затем экстрагировали ДХМ (15 мл *3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения A*** (13 г, 43,31 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 286,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,13 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,21 (с, 2H), 1,29 -1,15 (м, 3H) м.д.

Стадия 2: Получение метил-3-((4-бромфенил)(метил)амино)-2-метил-3-оксопропаноата (промежуточное соединение B)



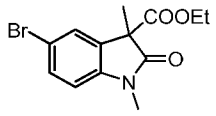
B

К смеси ***промежуточного соединения A*** (6 г, 19,99 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли K_2CO_3 (4,14 г, 29,99 ммоль), затем MeI (8,50 г, 59,92 ммоль, 3,73 мл) при 0 °C и перемешивали полученную смесь при 20 °C в течение 15 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл *3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения B*** (4 г, 12,73 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 300,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 4,19 - 4,03 (м, 2H), 3,40 - 3,28 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 1,31 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,27 - 1,21 (м, 3H) м.д.

Стадия 3: Получение этил-5-бром-1,3-диметил-2-оксоиндолин-3-карбоксилата (промежуточное соединение C)



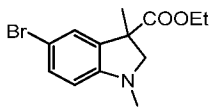
C

К смеси ***промежуточного соединения B*** (4 г, 12,73 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляли *t*-BuOK (2,86 г, 25,46 ммоль) и моногидрат ацетата меди (II) (5,08 г, 25,46 ммоль, 5,08 мл) при 20 °C, затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 1 часа. Отфильтровывали смесь и разбавляли фильтрат водой (150 мл), и затем экстрагировали ЭА (50 мл *3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения C*** (2 г, 5,77 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 312,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,46 - 7,44 (м, 1H), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,23 - 4,09 (м, 2H), 3,26 - 3,19 (м, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,21 -1,16 (м, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение этил-5-бром-1,3-диметилиндолин-3-карбоксилата (промежуточное соединение D)



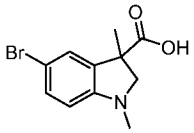
D

К смеси ***промежуточного соединения C*** (2 г, 6,41 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BH_3.ТГФ (1 М, 9,61 мл) при 0 °C и перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. Медленно гасили смесь MeOH (30 мл) при 0 °C и затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения D*** (300 мг, 855,20 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 298,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,23 - 7,20 (м, 1H), 6,35 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,26 - 4,15 (м, 2H), 3,89 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,19 - 3,12 (м, 1H), 2,78 - 2,72 (м, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,33 - 1,25 (м, 3H) м.д.

Стадия 5: Получение 5-бром-1,3-диметилиндолин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение E)

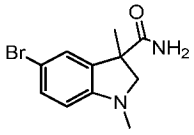


E

Смесь ***промежуточного соединения D*** (300 мг, 1,01 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (126,66 мг, 3,02 ммоль) при 20 °C и перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. Удаляли MeOH под вакуумом с получением неочищенного продукта, который разбавляли водой (1 мл), и затем доводили до pH 3 с помощью 1 н. HCl, и экстрагировали ЭА (5 мл *3), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения E*** (220 мг, 700,42 мкмоль) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 270,0.

Стадия 6: Получение 5-бром-1,3-диметилиндолин-3-карбоксамида (промежуточное соединение F)



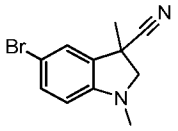
F

К смеси ***промежуточного соединения E*** (220 мг, 814,45 мкмоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NH_4Cl (435,66 мг, 8,14 ммоль), HATU (464,52 мг, 1,22 ммоль) и DIPA (412,07 мг, 4,07 ммоль, 575,52 мкл) при 20 °C, перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь ЭА (5 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА = 1:1) с получением ***промежуточного соединения F*** (210 мг, 468,16 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 269,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,29 (шир. д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,10 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,76 (с, 3H), 1,57 (с, 3H) м.д.

Стадия 7: Получение 5-бром-1,3-диметилиндолин-3-карбонитрила (промежуточное соединение G)



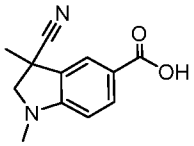
G

К смеси ***промежуточного соединения F*** (210 мг, 780,27 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли Et_3N (236,87 мг, 2,34 ммоль, 325,81 мкл) при 0 °C, затем медленно добавляли ТФК-А (409,70 мг, 1,95 ммоль, 271,33 мкл) и перемешивали полученную смесь при 20 °C в течение 4 часов. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл *3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением ***промежуточного соединения G*** (100 мг, 390,25 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 251,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,33 (д, J = 2,0 Гц), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 6,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,70 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,32 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 1,68 (с, 3H) м.д.

Стадия 8: Получение 3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение H)



H

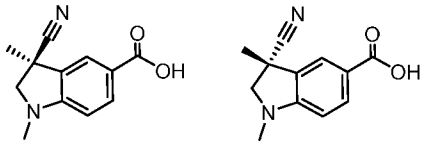
К смеси ***промежуточного соединения G*** (50 мг, 199,11 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (12,19 мг, 19,91 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (2,24 мг, 9,96 мкмоль), K_2CO_3 (41,28 мг, 298,66 мкмоль), H_2O (7,17 мг, 398,21 мкмоль, 7,17 мкл) при 20 °C. Три раза дегазировали смесь и затем перемешивали при 100 °C в

течение 15 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Объединяли полученную смесь с еще одной партией. Разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали ЭА (3 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ДХМ (5 мл*3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения H*** (60 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 217,6.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,39 (шир. с, 1H), 7,85 - 7,76 (м, 2H), 6,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,44 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,68 (с, 3H) м.д.

Стадия 9: Получение (S)-3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты и (R)-3-циано-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты (промежуточные соединения 9 и 10)



9 **10**

Промежуточное соединение H (60 мг, 277,48 мкмоль) разделяли в условиях СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3•H_2O ИПС]; B%: 20%-20%, 5 мин; 85 минмин) с получением ***промежуточного соединения 9*** (25 мг, 105,21 мкмоль) в виде белого твердого вещества и ***промежуточного соединения 10*** (20 мг, 65,67 мкмоль) в виде твердого вещества.

Промежуточное соединение 9:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 217,1.

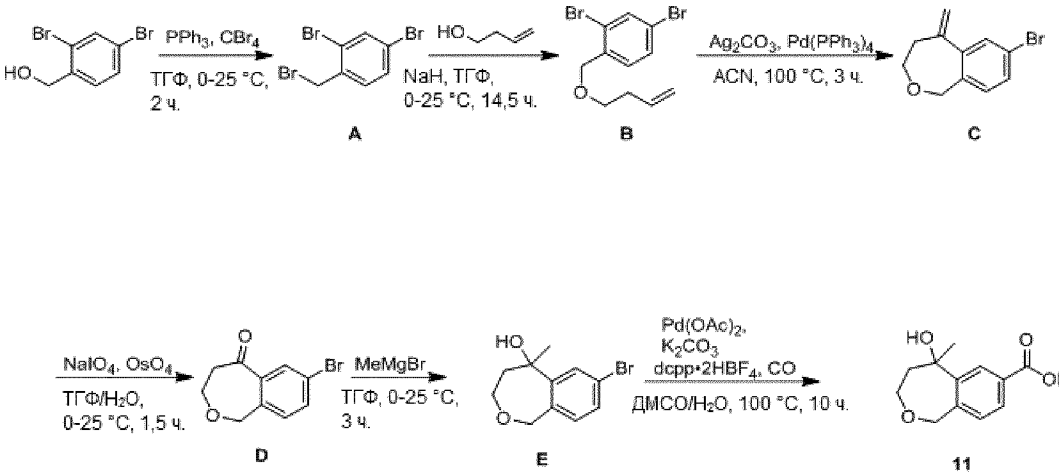
Хиральная СЖХ: IC-3-ИПС (ДЭА)-5-40-3мл-35T.lcm; Rt = 1,517 мин.

Промежуточное соединение 10:

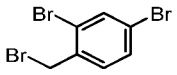
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 217,1.

Хиральная СЖХ: IC-3-ИПС (ДЭА)-5-40-3мл-35T.lcm; Rt = 1,608 мин.

Промежуточное соединение 11: Получение 5-гидрокси-5-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепин-7-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 2,4-дибром-1-(бромметил)бензола (промежуточное соединение A)

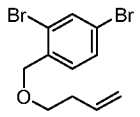


A

К раствору (2,4-дибромфенил)метанола (20 г, 75,21 ммоль) и PPh_3 (29,59 г, 112,81 ммоль) в ТГФ (500 мл) медленно, по каплям добавляли тетрабромид углерода (37,41 г, 112,81 ммоль) при 0 °C. После добавления перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (23 г, 69,95 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,76 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,33 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,66 - 4,45 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 2,4-дибром-1-((бут-3-ен-1-илокси)метил)бензола (промежуточное соединение B)

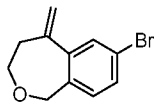


B

К раствору бут-3-ен-1-ола (7,57 г, 104,92 ммоль, 9,03 мл) в ТГФ (250 мл) по частям добавляли NaH (4,20 г, 104,92 ммоль, чистота 60%) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут. Затем к полученной смеси добавляли раствор ***промежуточного соединения A*** (23 г, 69,95 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0 °C. Нагревали реакционную смесь до 25 °C и перемешивали в течение 14 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Экстрагировали смесь ЭА (300 мл *2). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения B*** (22 г, 68,75 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,70 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 5,87 (м, 1H), 5,14 (м, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,61 (м, 2H), 2,42 (м, 2H) м.д.

Стадия 3: Получение 7-бром-5-метилен-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепина (промежуточное соединение C)

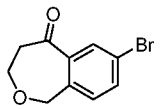


C

Смесь ***промежуточного соединения B*** (400 мг, 1,25 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (144,44 мг, 124,99 мкмоль) и Ag_2CO_3 (413,59 мг, 1,50 ммоль, 68,02 мкл) в MeCN (16 мл) перемешивали при 100 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (15% ЭА в ПЭ). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения C*** (600 мг, 2,51 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,25 - 5,14 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,05 - 3,94 (м, 2H), 2,65 - 2,54 (м, 2H) м.д.

Стадия 4: Получение 7-бром-3,4-дигидробензо[c]оксепин-5(1H)-она (промежуточное соединение D)



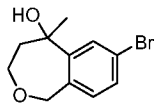
D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (500 мг, 2,09 ммоль) в ТГФ (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли OsO_4 (106,32 мг, 418,22 мкмоль, 21,70 мкл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 30 минут. В полученную смесь добавляли $NaIO_4$ (1,12 г, 5,23 ммоль, 289,68 мкл). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором Na_2SO_3 (100 мл) и перемешивали в течение 15 минут, затем экстрагировали ЭА (20 мл *2). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ – ПЭ:ЭА = 1:1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения D*** (340 мг, 1,19 ммоль,) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 241,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,98 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,14 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,07 (м, 2H), 3,07 (м, 2H) м.д.

Стадия 5: Получение 7-бром-5-метил-1,3,4,5-тетрагидробензо[c]оксепин-5-ола (промежуточное соединение E)

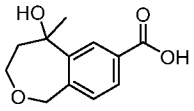


E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (300 мг, 1,24 ммоль) и $CeCl_3$ (153,36 мг, 622,20 мкмоль, 39,12 мкл) в ТГФ (3 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 1,24 мл) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (2 мл) затем экстрагировали ЭА (5 мл *3). Концентрировали органический слой с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% $NH_3•H_2O$). Лиофилизировали элюент с получением ***промежуточного соединения E*** (240 мг, 911,56 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,83 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,64 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,20 - 4,12 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,05 - 1,96 (м, 1H), 1,66 (с, 3H) м.д.

Стадия 6: Получение 5-гидрокси-5-метил-3,4-дигидро-1H-2-бензоксепин-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 11)

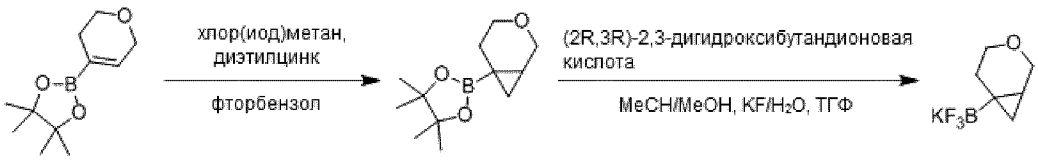


11

В раствор ***промежуточного соединения E*** (200,00 мг, 777,84 мкмоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (8,73 мг, 38,89 мкмоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (47,62 мг, 77,78 мкмоль) и K_2CO_3 (215,00 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °С в течение 10 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали реакционный раствор с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией (0,1% FA). Концентрировали элюент при пониженном давлении для удаления MeCN. Лиофилизировали элюент с получением ***промежуточного соединения 11*** (120 мг, 507,24 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

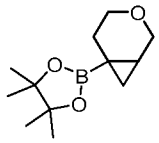
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,73 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,73 -7,71 (м, 1H), 7,23 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,92 - 4,57 (м, 2H), 4,10 - 3,77 (м, 2H), 2,20 - 2,03 (м, 1H), 1,90 - 1,74 (м, 1H), 1,50 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 12: Получение фторида (((3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)боранилиден)-l3-флуоранил)калия (III)



A **12**

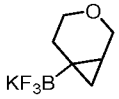
Стадия 1: Получение 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-ил)-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение A)



A

К смеси 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5 г, 23,80 ммоль) в фторбензоле (50 мл) медленно добавляли диэтилцинк (1 M, 119,00 мл) при -5 °C. Перемешивали смесь в течение 5 минут и затем добавляли хлор(иод)метан (41,98 г, 238,01 ммоль, 17,28 мл), растворенный в фторбензоле (25 мл), в течение 5 минут. Перемешивали смесь при -5 °C в течение 10 минут, затем таким же образом три раза последовательно добавляли диэтилцинк и хлориодметан. Затем перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (400 мл) и экстрагировали МТБЭ (400 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:EtOAc = 100:1-10:1)с получением ***промежуточного соединения A*** (3 г, 13,39 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Получение 3-оксабицикло[4,1,0]гептан-6-илтрифторбората калия (промежуточное соединение 12)

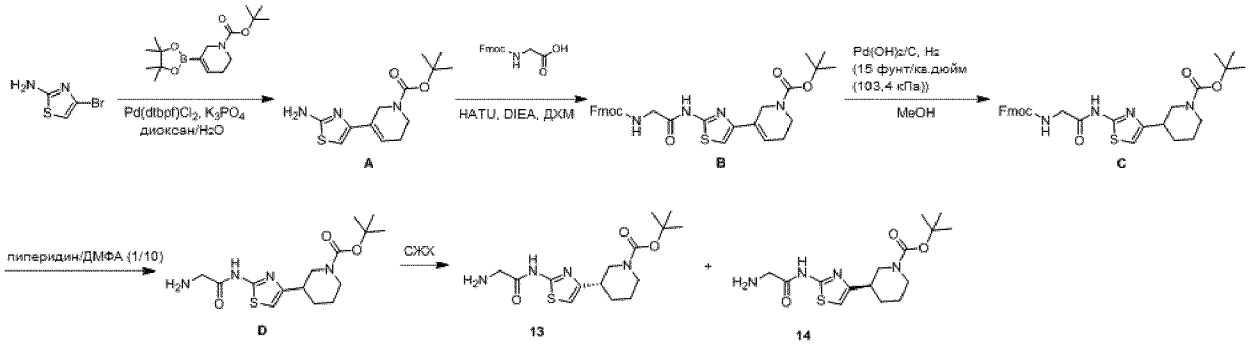


12

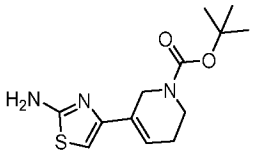
К смеси ***промежуточного соединения A*** (1,45 г, 6,47 ммоль) в MeCN (16 мл) и MeOH (16 мл) добавляли KF (1,50 г, 25,88 ммоль, 606,29 мкл), растворенный в H_2O (5,6 мл), в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 минут и затем добавляли (2R, 3R)-2,3-дигидроксибутандионовую кислоту (1,94 г, 12,94 ммоль, 1,85 мл), затем ТГФ (0,7 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Удаляли осадок фильтрацией и промывали MeCN (40 мл). Концентрировали фильтрат под вакуумом и затем добавляли толуол (20 мл). Концентрировали смесь под вакуумом и растирали остаток с МТБЭ (20 мл). Затем собирали осадок фильтрацией и сушили под вакуумом с получением ***промежуточного соединения 12*** (1,46 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ = 3,97 - 3,82 (м, 2H), 3,56 - 3,44 (м, 1H), 3,24 - 3,20 (м, 1H), 1,80 - 1,77 (м, 1H), 1,60 - 1,46 (м, 1H), 0,80 - 0,70 (м, 1H), 0,51 - 0,48 (м, 1H), 0,12 (с, 1H) м.д.

Промежуточные соединения 13 и 14: Получение трет-бутил-(S)-3-(2-(2-аминоацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(R)-3-(2-(2-аминоацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Стадия 1: Получение трет-бутил-5-(2-аминотиазол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение A)



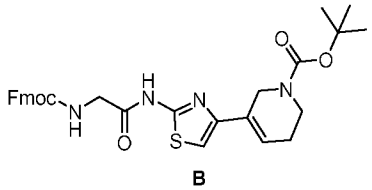
A

К смеси 4-бромтиазол-2-амина (10 г, 55,85 ммоль), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (полученного способом, описанным в FG-A2794) (17,27 г, 55,85 ммоль) и K_3PO_4 (35,57 г, 167,56 ммоль) в диоксане (80 мл) и H_2O (20 мл) добавляли ди-трет-бутил(циклопентил)фосфан; дихлорпалладий; железо (1,82 г, 2,79 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2, перемешивали смесь при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (300 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл *4), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир ~ 10% метанол при 80 мл/мин), концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (10,2 г, 33,22 ммоль) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 282,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6,62 - 6,58 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,54 - 3,51 (м, 2H), 2,30 (с, 2H), 1,49 (с, 9H) м.д.

Стадия 2: Получение 5-[2-[[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)ацетил]амино]тиазол-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение B)



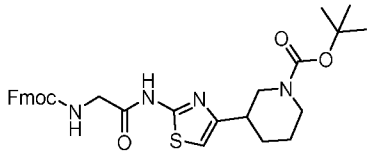
B

К смеси 2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)уксусной кислоты (11,20 г, 37,67 ммоль), HATU (21,49 г, 56,51 ммоль) и DIEA (14,61 г, 113,02 ммоль, 19,69 мл) в ДХМ (110 мл) добавляли ***промежуточное соединение A*** (10,6 г, 37,67 ммоль) при 25 °C и перемешивали смесь в течение 2,5 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл *3), объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин), концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения B*** (20 г, 28,54 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 561,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,81 - 9,74 (м, 1H), 7,77 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 7,40 - 7,27 (м, 4H), 6,71 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,63 - 5,62 (м, 1H), 4,51 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,24 - 4,21 (м, 3H), 4,12 - 4,10 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,30 (с, 2H), 1,50 (с, 9H) м.д.

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-[2-[[2-(9H-флуорен-9-илметоксикарбониламино)ацетил]амино]тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение C)



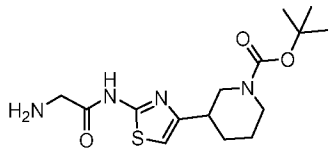
C

Смесь ***промежуточного соединения B*** (10 г, 14,27 ммоль) и $Pd(OH)_2$ (5 г, 7,12 ммоль, чистота 20%) в MeOH (100 мл) дегазировали и продували H_2 (50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа)), перемешивали смесь при 25 °C в течение 18 часов в атмосфере H_2. Фильтровали реакционную смесь для удаления $Pd(OH)_2$/C, концентрировали фильтрат с получением желтого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в MeOH (100 мл) и добавляли $Pd(OH)_2$ (5 г, 7,12 ммоль, чистота 20%), затем дегазировали и продували H_2 (50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа)), затем перемешивали смесь при 25 °C еще 22 часа в атмосфере H_2. Фильтровали реакционную смесь для удаления $Pd(OH)_2$/C, концентрировали фильтрат с получением черного маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~60% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин), концентрировали элюент с получением неочищенного продукта. Его объединяли с еще одной партией. Очищали смесь флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин), концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения C*** (9 г, 15,85 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 563,5.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,43 - 9,78 (м, 1H), 7,76 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,59 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,39 - 7,27 (м, 4H), 6,60 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,48 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,23 - 4,15 (м, 3H), 4,08 - 4,06 (м, 1H), 2,83 - 2,76 (м, 3H), 2,09 - 1,98 (м, 1H), 1,72 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,63 - 1,51 (м, 2H), 1,47 (с, 9H) м.д.

Стадия 4: Получение трет-бутил-3-[2-[(2-аминоацетил)амино]тиазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение D)



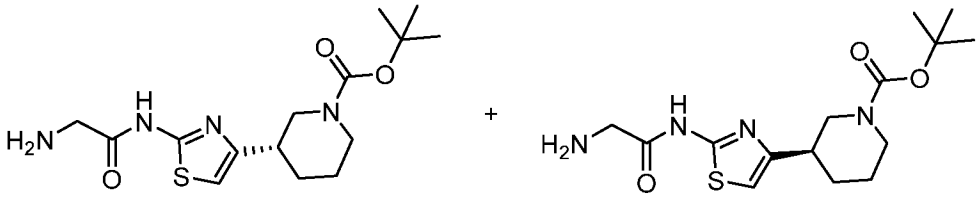
D

Смесь ***промежуточного соединения C*** (8,5 г, 15,11 ммоль) и пиперидина (6,90 г, 81,01 ммоль, 8 мл) в ДМФА (80 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (300 мл), образовался светло-желтый осадок, фильтровали для удаления остатка, экстрагировали фильтрат ЭА (80 мл *5), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл *3), объединенные органические слои концентрировали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТБЭ (100 мл), фильтровали с получением грязно-белого твердого вещества. Концентрировали фильтрат с получением желтого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (FA), концентрировали для удаления ACN и добавляли $NaHCO_3$ до достижения pH 8, затем экстрагировали ЭА (20 мл *3), объединенные органические слои концентрировали с получением грязно-белого твердого вещества. Объединяли две партии твердого вещества с получением ***промежуточного соединения D*** (4,2 г, 12,34 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 341,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 6,77 (с, 1H), 4,22 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,89 - 2,75 (м, 3H), 2,10 - 2,07 (м, 1H), 1,77 - 1,70 (м, 2H), 1,54 - 1,45 (м, 10H) м.д.

Стадия 5: Получение трет-бутил-(S)-3-(2-(2-аминоацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(R)-3-(2-(2-аминоацетамидо)тиазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточные соединения 13 и 14)



13 **14**

Промежуточное соединение D (4,2 г, 12,34 ммоль) разделяли хиральной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3•H_2O MEOH]; B%: 35%-35%, 3,05 мин; 564 минмин) с получением ***промежуточного соединения 13*** (1,55 г, 4,55 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества и ***промежуточного соединения 14*** (1,7 г, 4,94 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 13:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 341,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 6,76 (с, 1H), 4,22 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,89 - 2,73 (м, 3H), 2,09 - 2,07 (м, 1H), 1,75 - 1,70 (м, 2H), 1,54 - 1,51 (м, 1H), 1,46 (с, 9H) м.д.

Хиральная СЖХ: IG-3-MeOH (ДЭА)-5-40-3мл-35T.lcm; Rt = 2,016 мин, э.и. % = 91,38%.

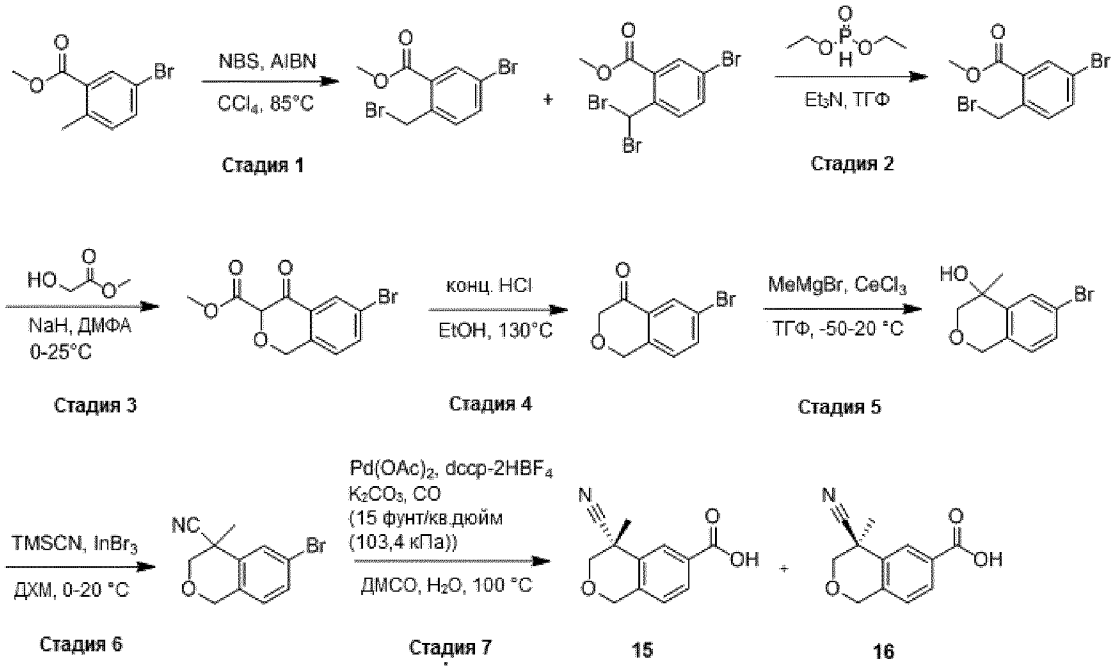
Промежуточное соединение 14:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 341,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ = 6,77 (с, 1H), 4,22 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,89 - 2,76 (м, 3H), 2,09 - 2,06 (м, 1H), 1,78 - 1,70 (м, 2H), 1,54 - 1,51 (м, 1H), 1,45 (с, 9H) м.д.

Хиральная СЖХ: IG-3-MeOH(ДЭА)-5-40-3мл-35T.lcm; Rt = 2,154 мин, э.и. % = 95,684%.

Промежуточные соединения 15 и 16: (4S)-4-Циано-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота и (4R)-4-циано-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-5-бром-2-(бромметил)бензоат и метил-5-бром-2-(дибромметил)бензоат

N-Бромсукцинимид (130,5 г, 733 ммоль) и AIBN (11,47 г, 69,8 ммоль) добавляли к смеси метил-5-бром-2-метилбензоата (160 г, 698 ммоль) в CCl_4 (1,6 л). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 8 часов. Охлаждали смесь до 25 °C и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением смеси указанных в заголовке соединений (215 г, неочищенная) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. Метил-5-бром-2-(бромметил)бензоат

Диизопропилэтиламин (48,6 мл, 279 ммоль) и 1-этоксифосфоноилоксиэтан (36,0 мл, 279 ммоль) добавляли к смеси метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата и метил-5-бром-2-(дибромметил)бензоата (215 г, неочищенная) в ТГФ (1 л) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 8 часов. Разбавляли смесь водой (1 л) и экстрагировали ЭА (1 л x 3). Объединенную

органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ПЭ:ЭА = 10:1 (1 л). Фильтровали смесь через короткую колонку с силикагелем и промывали смесью ПЭ:ЭА = 10:1 (2 л). Концентрировали фильтрат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (210 г, 682 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,88 (с, 3H) м.д.

Стадия 3. Метил-6-бром-4-оксоизохроман-3-карбоксилат

Гидрид натрия (39 г, 974 ммоль, чистота 60%) добавляли к смеси метил-5-бром-2-(бромметил)бензоата (150 г, 487 ммоль) и метил-2-гидроксиацетата (75 мл, 974 ммоль) в ДМФА (1,5 л) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Выливали смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (водн., 6 л) и затем экстрагировали МТБЭ (3 л x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (140 г, неочищенное) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. 6-Бромизохроман-4-он

Смесь метил-6-бром-4-оксоизохроман-3-карбоксилата (140 г, 487 ммоль) в EtOH (500 мл) и HCl (12 М, л л) перемешивали при 120 °C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 25 °C и фильтровали. Сохраняли осадок на фильтре. Разбавляли фильтрат водой (2 л) и экстрагировали МТБЭ (1,5 л x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого маслянистого вещества. Полученное коричневое маслянистое вещество объединяли с осадком на фильтре и затем растирали с EtOH (200 мл) при 0 °C в течение 0,5 часа. Собирали твердое вещество фильтрацией, промывали EtOH (50 мл x 2) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50 г, 242 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,17 (д, J = 20 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,37 (с, 2H) м.д.

Стадия 5. 6-Бром-4-метилизохроман-4-ол

Метилмагнийбромид (3 М в ТГФ, 440 мл) по каплям добавляли к смеси 6-бромизохроман-4-она (100 г, 440 ммоль) и $CeCl_3$ (54,3 г, 220 ммоль, высушенного в муфельной печи при 300 °C в течение 3 часов) в ТГФ (2 л) при -50 °C. Нагревали смесь до 20 °C и перемешивали в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (2 л) и затем фильтровали через диатомит. Затем промывали диатомит ЭА (2 л). Разделяли фильтрат и экстрагировали водный слой ЭА (1 л x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный остаток очищали с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 50:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (105 г, 432 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,67 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,71 - 4,58 (м, 2H), 3,68 - 3,59 (м, 1H), 3,58 - 3,50 (м, 1H), 1,38 (с, 3H) м.д.

Стадия 6. 6-Бром-4-метилизохроман-4-карбонитрил

TMSCN (102,9 мл, 823 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-4-метилизохроман-4-ола (100 г, 411 ммольв in ДХМ (2 л) при 0 °C. Затем добавляли $InBr_3$ (29,2 г, 82,3 ммоль) и нагревали смесь, и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Выливали смесь в воду (2 л) и экстрагировали ДХМ (1 л x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (55 г, 218 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,83 - 4,68 (м, 2H), 4,17 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 3,79 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H) м.д.

Стадия 7. (4S)-4-Циано-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота и (4R)-4-Циано-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота

Ацетат палладия (490 мг, 2,18 ммоль) и K_2CO_3 (9,05 г, 65,4 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-4-метилизохроман-4-карбонитрила (11 г, 43,6 ммоль) и DCPP-2HBF$_4$ (2,67 г, 4,36 ммоль) в ДМСО (110 мл) и H_2O (5,5 мл). Три раза дегазировали смесь и продували CO (газ), и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 4 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Затем экстрагировали водный слой ЭА (1 л x 2). Водную фазу подкисляли с помощью HCl (2 н.) до достижения pH = 3. Затем экстрагировали водный слой ЭА (1 л x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с ЭА (100 мл) при 20 °C в течение 15 минут, затем собирали твердое вещество фильтрацией, промывали ЭА (50 мл) и сушили с получением указанных в заголовке соединений (30 г, 138 ммоль) в виде белого твердого вещества. Очищали смесь стереоизомеров методом СЖХ разделения (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3-H_2O MEOH]; B%: 20%-20%, 3,52 мин; 514 минмин). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении с получением маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в воде (200 мл). Полученную смесь подкисляли с помощью HCl (2 н.) до pH = 3 и экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 1 (4,15 г, 19,1 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в воде (200 мл). Подкисляли смесь с помощью HCl (2 н.) до pH = 3 и экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения 2 (4,1 г, 18,9 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 15: Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_MEOH(ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M; RT = 0,89 мин

ЖХМС (ИЭР) m/z: [M+H]+ = 218,3.

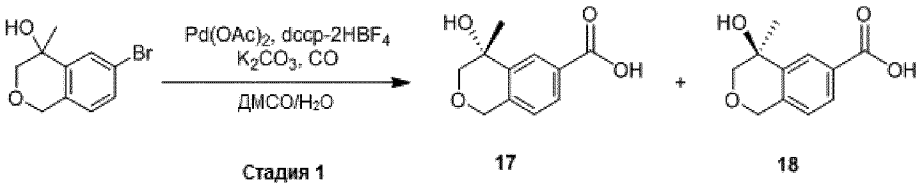
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,17 (шир. с, 1H), 8,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,95 - 4,79 (м, 2H), 4,19 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,88 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 16: Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_MEOH(ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M; RT = 1,03 мин

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 218,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,17 (шир. с, 1H), 8,07 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,95 - 4,79 (м, 2H), 4,19 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,88 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H) м.д.

Промежуточные соединения 17 и 18: (4R)-4-Гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота и (4S)-4-гидрокси-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота



Стадия 1 17 18

Стадия 1: Смесь 6-бром-4-метилизохроман-4-ола (1,00 г, 4,11 ммоль), dccp·$^2BF_4$ (252 мг, 0,41 ммоль), K_2CO_3 (853 мг, 6,17 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (92,4 мг, 0,41 ммоль) и H_2O (1,48 мл, 82,3 ммоль) в ДМСО (10 мл) три раза дегазировали и продували CO (газ). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 14 часов в атмосфере CO. Фильтровали реакционную смесь для удаления черного твердого вещества и затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали ЭА (60 мл x 2). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 6 водным раствором HCl. Затем экстрагировали водный раствор ЭА (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси указанных в заголовке соединений (550 мг, 2,43 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. Разделяли стереоизомеры хиральной СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3•H_2O ИПС]; B%: 40%-40%,4,0 мин; 60 минмин). Требуемые фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт разбавляли водой, доводили до pH = 4 водным раствором HCl, затем экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 3 (260 мг, 1,18 ммоль) в виде желтого твердого вещества и промежуточного соединения 4 (240 мг, 1,04 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 17: Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_ИПС (ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M; RT = 1,537 мин.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-18+H]^+$ = 191,1.

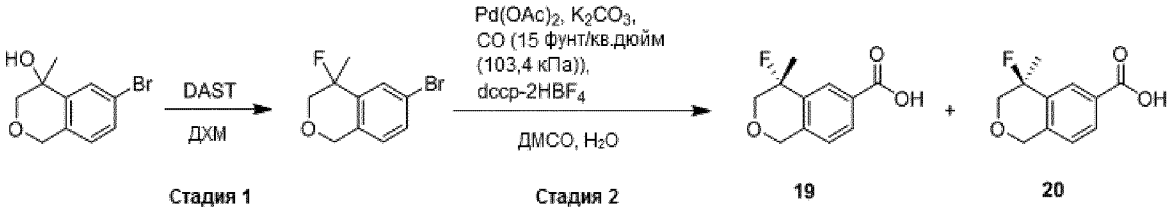
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,19 - 12,40 (м, 1H), 8,15 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,75 - 7,73 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,82 - 4,68 (м, 2H), 3,71 - 3,65 (м, 1H), 3,61 - 3,54 (м, 1H), 1,40 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 18: Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_ИПС (ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M; RT = 1,926 мин.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-17+H]^+$ = 191,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,86 (шир. с, 1H), 8,15 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,75 - 7,73 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,84 - 4,67 (м, 2H), 3,73 - 3,62 (м, 1H), 3,62 - 3,53 (м, 1H), 1,40 (с, 3H) м.д.

Промежуточные соединения 19 и 20: (4R)-4-Фтор-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота и (4S)-4-фтор-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота



Стадия 1. 6-Бром-4-фтор-4-метилизохроман

DAST (52,2 мл, 395 ммоль) по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения 8 (32 г, 132 ммоль) в ДХМ (320 мл) при 0 °C. Нагревали смесь и перемешивали при 25 °C в течение 20 минут. Выливали смесь в ледяную воду (600 мл) и экстрагировали ДХМ (250 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (24,5 г, 99,96 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-18+H]+ = 226,9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,72 (с, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84 - 4,74 (м, 1H), 4,73 - 4,64 (м, 1H), 4,06 - 4,00 (м, 1H), 3,86 - 3,78 (м, 1H), 1,76 - 1,64 (м, 3H) м.д.

Стадия 2. (4R)-4-Фтор-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота и (4S)-4-Фтор-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота

Ацетат палладия (687 мг, 3,06 ммоль), dccp-2HBF$_4$ (1,87 г, 3,06 ммоль), K_2CO_3 (6,34 г, 45,9 ммоль) и H_2O (7,50 мл) добавляли к раствору 6-бром-4-фтор-4-метилизохромана (7,5 г, 30,6 ммоль) в ДМСО (75 мл) при 25 °C. Полученную смесь три раза продували CO (газ). Нагревали смесь и перемешивали при 100 °C в течение 4 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Выливали реакционную смесь в H_2O (1,2 л) и экстрагировали ЭА (400 мл x 2). Водную фазу подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 5 и экстрагировали ЭА (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси указанных в заголовке соединений (2,6 г, 12,2 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,42 - 12,67 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92 - 7,88 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,91 - 4,82 (м, 1H), 4,77 - 4,68 (м, 1H), 4,10 - 4,01 (м, 1H), 3,89 - 3,76 (м, 1H), 1,70 - 1,58 (м, 3H) м.д.

Промежуточные соединения 19 и 20 разделяли с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3-H_2O MeOH];B%: 20%-20%, 3,4 мин; 2300 минмин) с получением двух пиков. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении для удаления 95% MeOH и выливали в H_2O (500 мл). Подкисляли смесь с помощью HCl (1 н.) до pH = 5 и экстрагировали ЭА (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 7 (1,06 г, 5,04 ммоль) в виде белого твердого вещества. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении и выливали в H_2O (500 мл). Подкисляли смесь с помощью HCl (1 н.) до pH = 5 и экстрагировали ЭА (150 мл x 3).

Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 8 (1,07 г, 5,09 ммоль) в виде белого твердого вещества.

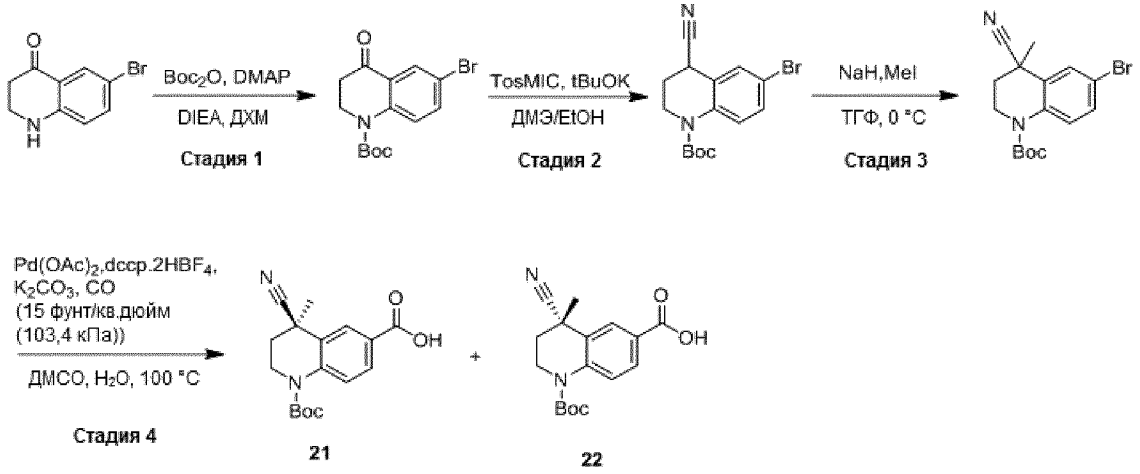
Промежуточное соединение 19: Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_MEOH (ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M, RT = 0,819 мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,08 (шир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92 - 7,88 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,81 (м, 1H), 4,78 - 4,68 (м, 1H), 4,05 - 4,01 (м, 1H), 3,87 - 3,78 (м, 1H), 1,72 - 1,58 (м, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 20: Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_MEOH (ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M, RT = 0,903 мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,31 - 12,88 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,92 - 7,88 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,90 - 4,81 (м, 1H), 4,78 - 4,68 (м, 1H), 4,08 - 4,01 (м, 1H), 3,89 - 3,77 (м, 1H), 1,72 - 1,58 (м, 3H) м.д.

Промежуточные соединения 21 и 22: (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновая кислота и (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновая кислота



Стадия 1. трет-бутил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат

Смесь 6-бром-2,3-дигидро-1H-хинолин-4-она (2 г, 8,85 ммоль), Boc_2O (3,86 г, 17,7 ммоль), DMAP (108 мг, 0,88 ммоль) и DIEA (3,1 мл, 17,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении и затем выливали в воду (5 мл). Затем экстрагировали водный раствор ЭА (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: от 0 до 12% ЭА в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (1,75 г, 5,37 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 326,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,89 - 7,88 (м, 1H), 7,75 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 4,11 - 4,07 (м, 2H), 2,79 - 2,75 (м, 2H), 1,51 (с, 9H) м.д.

Стадия 2. трет-бутил-6-бром-4-циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат

Трет-бутоксид калия (1,38 г, 12,26 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-6-бром-4-оксо-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (2 г, 6,13 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (1,80 г, 9,20 ммоль) в ДМЭ (100 мл) и EtOH (4 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Выливали реакционную смесь в воду (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: от 0 до 20% ЭА в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 2,67 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-55]+ = 281,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,67 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,47 (м, 1H), 4,48 - 4,44 (м, 1H), 3,74 - 3,69 (м, 2H), 2,21 - 2,15 (м, 2H), 1,48 (с, 9H) м.д.

Стадия 3. трет-бутил-6-бром-4-циано-4-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат

Гидрид натрия (89 мг, 2,22 ммоль, чистота 60%) медленно добавляли к смеси трет-бутил-6-бром-4-циано-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (500 мг, 1,48 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 0,5 часа, затем добавляли MeI (0,14 мл, 2,22 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 25°C и перемешивали в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное маслянистое вещество очищали с помощью FCC (элюент: от 0 до 50% ЭА в ПЭ) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 1,01 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-55]+ = 295,0

^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7,66 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,36 (м, 1H), 3,89 - 3,80 (м, 2H), 2,40 - 2,34 (м, 1H), 2,04 - 2,00 (м, 1H), 1,73 (с, 3H), 1,53 (с, 9H) м.д.

Стадия 4. (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновая кислота и (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-циано-4-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбоновая кислота

Ацетат палладия (11,8 мг, 0,053 ммоль) и dccp·$2HBF_4$ (64,5 мг, 0,11 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-6-бром-4-циано-4-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата (370 мг, 1,05 ммоль) и K_2CO_3 (218 мг, 1,58 ммоль) в ДМСО (3 мл) и H_2O (1 мл) при 25 °C. Полученную смесь три раза дегазировали и продували CO (газ, 15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)), и затем нагревали полученную смесь и перемешивали при 100 °C в атмосфере CO (газ) в течение 12 часов. Фильтровали реакционную смесь и очищали фильтрат обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением смеси указанных в заголовке соединений (190 мг, 0,60 ммоль) в виде белого твердого вещества. Разделяли стереоизомеры с помощью хиральной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм,10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3-H_2O MEOH]; B%: 20%- 20%,1,75 мин; 75 минмин) с получением промежуточного соединения 21 (80 мг, 0,25 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества и промежуточного соединения 22 (90 мг, 0,28 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 21: ЖХМС (ИЭР) m/a: [M-55]+ = 261,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,96 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,78 (м, 1H), 7,69 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,79 - 3,74 (м, 2H), 2,36 - 2,32 (м, 1H), 2,07 - 2,05 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,47 (с, 9H) м.д.

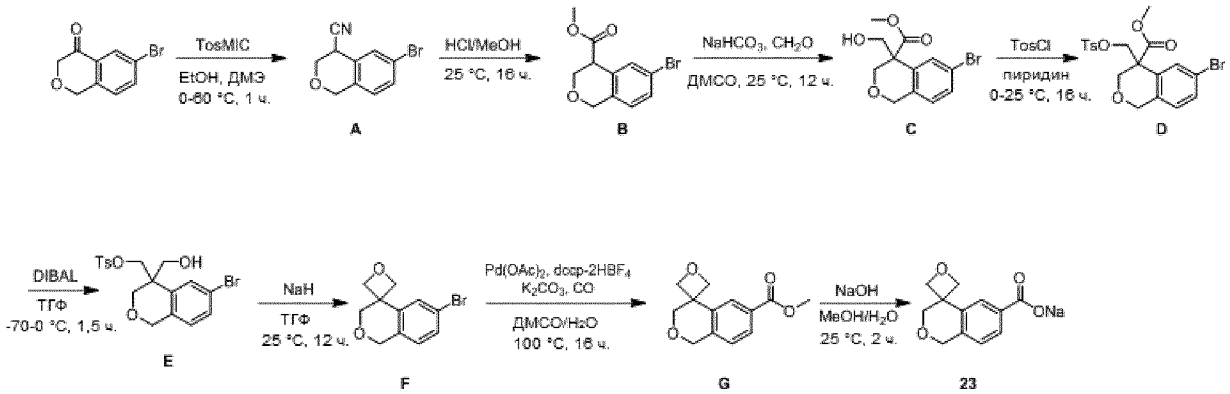
Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_MEOH(ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M, Rt = 0,766 мин.

Промежуточное соединение 22: ЖХМС (ИЭР) m/a: [M-55]+ = 261,1

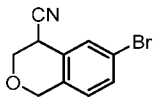
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7,96 (шир. с, 1H), 7,81 - 7,78 (м, 1H), 7,71 (шир. д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,80 - 3,74 (м, 2H), 2,36 - 2,31 (м, 1H), 2,07 - 2,04 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,48 (с, 9H) м.д.

Хиральная СЖХ: AD-3_5CM_MEOH(ДЭА)_5_40_3МЛ_AT35.M. Rt = 0,916 мин.

Промежуточное соединение 23: Получение спиро[изохроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксилата натрия



Стадия 1: Получение 6-бромизохроман-4-карбонитрила (промежуточное соединение A)



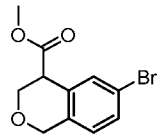
A

К раствору 6-бромизохроман-4-она (100 мг, 440,42 мкмоль) в ДМЭ (4 мл) добавляли 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензол (128,98 мг, 660,63 мкмоль), EtOH (162,32 мг, 3,52 ммоль) и t-BuONa (93,12 мг, 968,93 мкмоль) при 0 °C. Затем перемешивали смесь в течение 1 часа при 60 °C. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл *3). Объединенную органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (1,0 г, 3,36 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 238,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,86 - 4,70 (м, 2H), 4,24 - 4,17 (м, 1H), 4,13 - 4,01 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение метил-6-бромизохроман-4-карбоксилата (промежуточное соединение B)



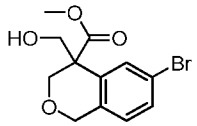
B

Смесь ***промежуточного соединения A*** (600 мг, 2,52 ммоль) в HCl/MeOH (4 M, 10,00 мл) перемешивали в течение 16 часов при 25 °C. Концентрировали смесь с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 2/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения B*** (600 мг, 2,21 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 273,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,90 - 4,62 (м, 2H), 4,39-4,36 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,74 (м, 1H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-6-бром-4-(гидроксиметил)изохроман-4-карбоксилата (промежуточное соединение C)



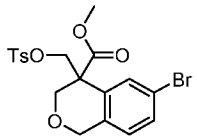
C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (550 мг, 2,03 ммоль) в ДМСО (6 мл) добавляли $NaHCO_3$ (8,52 мг, 101,44 мкмоль) и параформальдегид (33,52 мг, 1,12 ммоль) при 25 °C. Затем перемешивали смесь в течение 12 часов при 25 °C. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл *3). Объединенную органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали обращенно-фазовой хроматографией (условие с 0,1% FA). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения C*** (550 мг, 1,28 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 301,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,51 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 6,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,75 - 4,63 (м, 2H), 4,15 - 4,10 (м, 1H), 4,05 - 4,00 (м, 1H), 4,00 - 3,93 (м, 1H), 3,42 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение метил-6-бром-4-(п-толилсульфонилоксиметил)изохроман-4-карбоксилата (промежуточное соединение D)



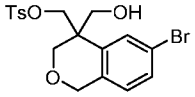
D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (500 мг, 1,66 ммоль) и пиридина (788,02 мг, 9,96 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TosCl (1,27 г, 6,64 ммоль) при 0 °C. Затем перемешивали смесь в течение 16 часов при 25 °C. Промывали смесь водой (5 мл) и отделяли органический слой, и концентрировали с получением остатка, который очищали обращенно-фазовой хроматографией (условие с 0,1% FA). Концентрировали элюент под вакуумом для удаления MeCN и

лиофилизировали остаток с получением ***промежуточного соединения D*** (500 мг, 1,10 ммоль) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,85 - 7,74 (м, 2H), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 3H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,42 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,24 - 4,12 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,48 (с, 3H) м.д.

Стадия 5: Получение промежуточного [6-бром-4-(гидроксиметил)изохроман-4-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение E)

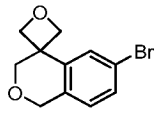


E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (440 мг, 966,36 мкмоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли DIBALH (1 M) при -70 °C и перемешивали смесь в течение 10 минут. Затем перемешивали смесь в течение 80 минут при 0 °C. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл *3). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1) с получением ***промежуточного соединения E*** (380 мг, 889,29 мкмоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 3H), 6,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,88 - 3,78 (м, 1H), 3,77 - 3,63 (м, 3H), 2,38 (с, 3H) м.д.

Стадия 6: Получение 6-бромспиро[изохроман-4,3'-оксетана] (промежуточное соединение F)



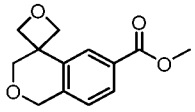
F

К раствору ***промежуточного соединения E*** (250 мг, 585,06 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (70,20 мг, 1,76 ммоль, чистота 60%) при 25 °C. Затем перемешивали смесь в течение 12 часов при 25 °C. Гасили смесь водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл *3). Объединенный органический слой концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением ***промежуточного соединения F*** (145 мг, 568,39 мкмоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 255,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,97 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,64 - 4,54 (м, 4H), 4,09 (с, 2H) м.д.

Стадия 7: Получение метилспиро[изохроман-4,3'-оксетан]-6-карбоксилата (промежуточное соединение G)



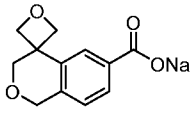
G

К раствору ***промежуточного соединения F*** (130 мг, 509,59 мкмоль) в ДМСО (5 мл) и MeOH (2,5 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (31,20 мг, 50,96 мкмоль), K_2CO_3 (105,65 мг, 764,38 мкмоль) и $Pd(OAc)_2$ (5,72 мг, 25,48 мкмоль) при 25 °C, затем 3 раза дегазировали смесь и продували CO. Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат водой (30 мл), и экстрагировали ЭА (5 мл *3), концентрировали органический слой с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением ***промежуточного соединения G*** (80 мг, 341,52 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 235,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,61 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,91 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,70 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,98 (с, 3H) м.д.

Стадия 8: Получение спиро[изохроман-4,3'-оксетан]-6-карбонилоксинатрия (промежуточное соединение 23)

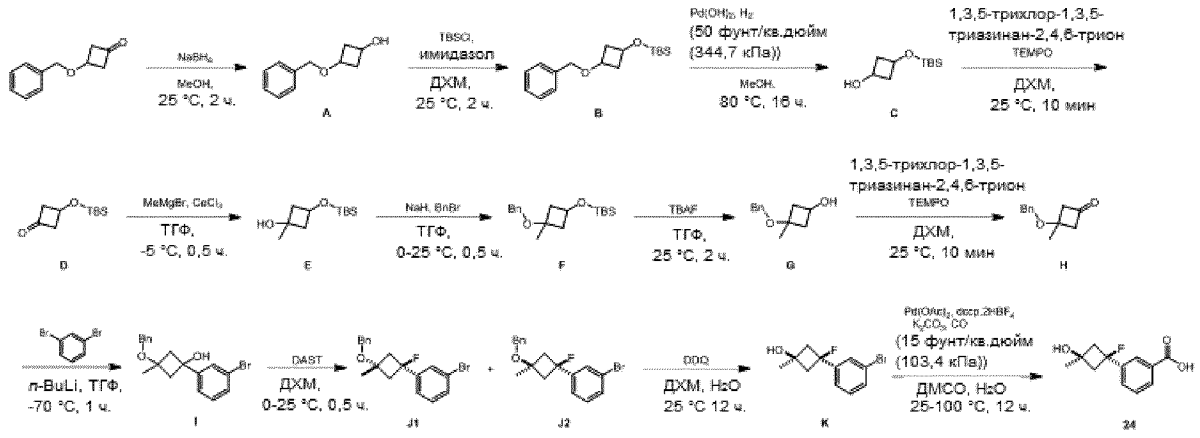


23

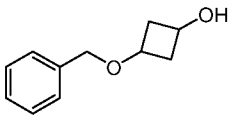
К раствору ***промежуточного соединения G*** (50 мг, 213,45 мкмоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли NaOH (25,61 мг, 640,35 мкмоль) при 25 °C. Затем перемешивали смесь в течение 2 часов при 25 °C. Лиофилизировали смесь с получением ***промежуточного соединения 23*** (80 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 243,1.

Промежуточное соединение 24: Получение 3-((цис)-1-фтор-3-гидрокси-3-метилциклобутил)бензойной кислоты



Стадия 1: Получение 3-бензилоксициклобутанола (промежуточное соединение A)

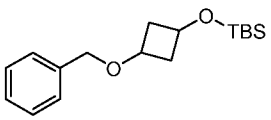


A

К смеси 3-бензилоксициклобутанона (29,7 г, 168,55 ммоль) в MeOH (700 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (25,51 г, 674,19 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Выливали смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (2000 мл) при 0 °C и концентрировали неочищенную смесь в вакууме для удаления большей части MeOH. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (1000 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1000 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения A*** (30 г, 168,32 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества, который использовали на следующей стадии без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,35-7,30 (м, 5H), 4,42(с, 2H), 3,92-3,90 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 2,79 - 2,65 (м, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение (3-бензилоксициклобутокси)-трет-бутилдиметилсилана (промежуточное соединение B)

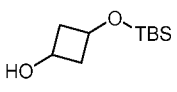


B

К смеси ***промежуточного соединения A*** (30 г, 168,32 ммоль) и имидазола (17,19 г, 252,49 ммоль) в ДХМ (500 мл) по частям добавляли TBSCl (38,06 г, 252,49 ммоль, 30,94 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Выливали смесь в ледяную воду (2000 мл) и экстрагировали ДХМ (1500 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1000 мл*1), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения B*** (49 г, 167,53 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,34 - 7,28 (м, 5H), 4,48 - 4,37 (м, 2H), 3,94 - 3,81 (м, 1H), 3,65 - 3,53 (м, 1H), 2,70 - 2,53 (м, 2H), 2,04 - 1,93 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H) м.д.

Стадия 3: Получение 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутанола (промежуточное соединение C)



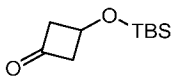
C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (49 г, 167,53 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (10 г, 7,12 ммоль, чистота 10%) в атмосфере N_2. Несколько раз дегазировали суспензию

под вакуумом и продували H_2. Перемешивали смесь в атмосфере H_2 (50 фунт/кв.дюйм (344,7 кПа)) при 60 °C в течение 16 часов. Фильтровали смесь через слой целита и концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения C*** (34 г, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали напрямую, без очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3,93 - 3,78 (м, 2H), 2,77 - 2,66 (м, 2H), 1,94 - 1,83 (м, 2H), 0,90 - 0,87 (м, 9H), 0,05 - 0,03 (м, 6H) м.д.

Стадия 4: Получение 3-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклобутанона (промежуточное соединение D)

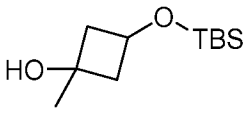


D

К смеси ***промежуточного соединения C*** (5 г, 24,71 ммоль) в ДХМ (50 мл) по частям добавляли TEMPO (38,85 мг, 247,08 мкмоль) и 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (5,74 г, 24,71 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 минут. Фильтровали смесь и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 20/1) с получением ***промежуточного соединения D*** (2,7 г, 13,48 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4,71 - 4,53 (м, 1H), 3,34 - 3,00 (м, 4H), 0,93 - 0,90 (м, 9H), 0,12 - 0,09 (м, 6H) м.д.

Стадия 5: Получение 3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-метилциклобутанола (промежуточное соединение E)

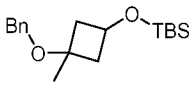


E

К смеси ***промежуточного соединения D*** (2,7 г, 13,48 ммоль) и $CeCl_3$ (1,66 г, 6,74 ммоль) в ТГФ (27 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 M, 13,48 мл) при -50 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 30 минут. Выливали смесь в водный раствор NH_4Cl (100 мл) и фильтровали через Celatom. Экстрагировали фильтрат этилацетатом (50 мл * 2). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения E*** (2 г, 9,24 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3,95 - 3,88 (м, 1H), 2,50 - 2,38 (м, 1H), 2,49 - 2,32 (м, 1H), 2,15 - 1,93 (м, 2H), 1,33 - 1,26 (м, 3H), 0,91 - 0,84 (м, 9H), 0,07 - 0,00 (м, 6H) м.д.

Стадия 6: Получение (3-(бензилокси)-3-метилциклобутокси)(трет-бутил)диметилсилана (промежуточное соединение F)

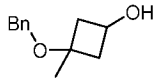


F

К смеси ***промежуточного соединения E*** (1,93 г, 8,92 ммоль) в ТГФ (40 мл) одной порцией добавляли NaH (535,09 мг, 13,38 ммоль, чистота 60%) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 10 минут, затем к полученной смеси добавляли BnBr (1,69 г, 9,90 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 20 минут. Выливали смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1, 10/1) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения F*** (1,9 г, 6,20 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,42 - 7,29 (м, 5H), 4,41 (с, 2H), 4,05 - 3,98 (м, 1H), 2,44 - 2,33 (м, 2H), 2,26 - 2,16 (м, 2H), 1,40 - 1,32 (м, 3H), 0,93 - 0,90 (м, 9H), 0,09 - 0,05 (м, 6H) м.д.

Стадия 7: Получение 3-бензилокси-3-метилциклобутанола (промежуточное соединение G)

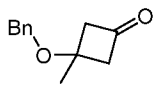


G

К смеси ***промежуточного соединения F*** (1,5 г, 4,89 ммоль) в ТГФ (15 мл) одной порцией добавляли TBAF (1 М, 9,79 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Концентрировали смесь. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1, 5/1) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения G*** (1,2 г, неочищенное) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,37 - 7,28 (м, 5H), 4,41 (с, 2H), 4,12 - 4,03 (м, 1H), 2,53 - 2,42 (м, 2H), 2,22 - 2,11 (м, 2H), 1,39 (с, 3H) м.д.

Стадия 8: Получение 3-бензилокси-3-метилциклобутанона (промежуточное соединение H)



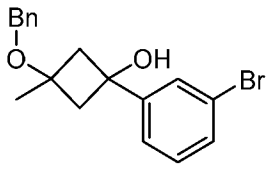
H

К смеси ***промежуточного соединения G*** (1,2 г, 6,24 ммоль) в ДХМ (12 мл) по частям добавляли TEMPO (6,16 мг, 39,17 мкмоль) и 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (909,88 мг, 3,91 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 минут. Фильтровали смесь

и концентрировали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 20/1) с получением ***промежуточного соединения H*** (1,05 г, 5,52 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,40 - 7,28 (м, 5H), 4,51 (с, 2H), 3,39 - 3,20 (м, 2H), 3,04 - 2,88 (м, 2H), 1,67 (с, 3H) м.д.

Стадия 9: Получение 3-бензилокси-1-(3-бромфенил)-3-метилциклобутанола (промежуточное соединение I)



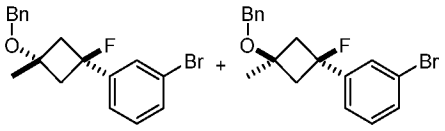
I

К смеси 1,3-дибромбензола (1,13 г, 4,81 ммоль, 578,90 мкл) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 1,92 мл) при -70 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут, затем к полученной смеси по каплям добавляли ***промежуточное соединение H*** (915 мг, 4,81 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -70 °C. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут. Выливали смесь в насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30/1, 20/1) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения I*** (800 мг, 2,30 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 240,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,65 - 7,59 (м, 1H), 7,46 - 7,29 (м, 7H), 7,27 - 7,23 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 2,63 (с, 4H), 1,39 (с, 3H) м.д.

Стадия 10: Получение 1-((транс)-3-(бензилокси)-1-фтор-3-метилциклобутил)-3-бромбензола и 1-((цис)-3-(бензилокси)-1-фтор-3-метилциклобутил)-3-бромбензола (промежуточные соединения J1 и J2)



J1 J2

К смеси ***промежуточного соединения I*** (800 мг, 2,30 ммоль) в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли DAST (557,03 мг, 3,46 ммоль, 456,58 мкл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут. Объединяли смесь с еще одной партией, выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) при 0 °C и экстрагировали ДХМ (30 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат

= 10/1) с получением ***промежуточного соединения J1*** (330 мг, 944,92 мкмоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества и ***промежуточного соединения J2*** (250 мг, 715,85 мкмоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

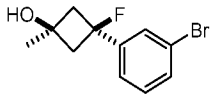
Промежуточное соединение J1:

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,62 (с, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,41 - 7,29 (м, 6H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 2,83 - 2,62 (м, 4H), 1,69 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение J2:

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,63 - 7,62 (м, 1H), 7,50 - 7,48 (м, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 5H), 7,33 - 7,27 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,04 - 2,88 (м, 2H), 2,81 - 2,69 (м, 2H), 1,36 (с, 3H) м.д.

Стадия 11: Получение (цис)-3-(3-бромфенил)-3-фтор-1-метилциклобутанола (промежуточное соединение K)

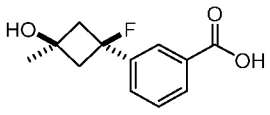


K

К смеси ***промежуточного соединения J2*** (250,00 мг, 715,85 мкмоль) в ДХМ (8 мл) и H_2O (0,8 мл) одной порцией добавляли DDQ (893,73 мг, 3,94 ммоль) при 25 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Выливали смесь в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1, 5/1) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения K*** (170 мг, 656,08 мкмоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,61 - 7,55 (м, 1H), 7,51 - 7,45 (м, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 2,82 - 2,70 (м, 4H), 1,35 (с, 3H) м.д.

Стадия 12: Получение 3-((1s,3s)-1-фтор-3-гидрокси-3-метилциклобутил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 24)



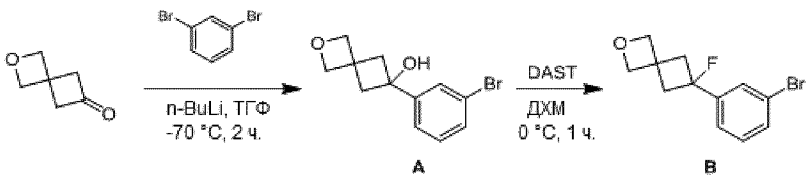
24

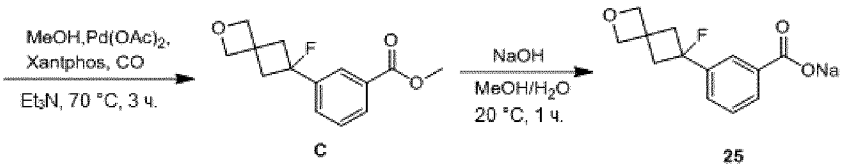
К раствору ***промежуточного соединения K*** (160 мг, 617,49 мкмоль) в ДМСО (2 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (6,93 мг, 30,87 мкмоль), K_2CO_3 (128,01 мг, 926,23 мкмоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (37,81 мг, 61,75 мкмоль) и H_2O (22,25 мг, 1,23 ммоль) в атмосфере N_2 при 25 °C. Несколько раз дегазировали суспензию под вакуумом и продували CO. Перемешивали смесь в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 100 °C в течение 12 часов. Объединяли смесь с еще одной партией, выливали в воду (20 мл) и

экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). К водной фазе добавляли водный раствор HCl (2 М) до достижения pH = 3. Затем экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением ***промежуточного соединения 24*** (120 мг, 535,17 мкмоль) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

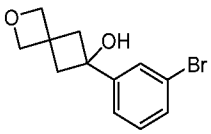
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,22 - 8,15 (м, 1H), 8,14 - 8,08 (м, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 1H), 2,95 - 2,77 (м, 4H), 1,36 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 25: Получение 3-(6-фтор-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)бензоата натрия





Стадия 1: Получение 6-(3-бромфенил)-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ола (промежуточное соединение A)

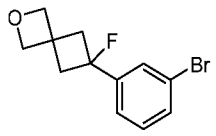


К раствору 1,3-дибромбензола (200 мг, 847,80 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 339,12 мкл) при -70 °C. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут в атмосфере N_2. Добавляли 2-оксаспиро[3,3]гептан-6-он (95,06 мг, 847,80 мкмоль) при -70 °C и перемешивали смесь при -70 °C в течение 1,5 часа в атмосфере N_2. Гасили реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл *3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением ***промежуточного соединения A*** (0,16 г, 594,50 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 269,2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,55 (м, 1H), 7,44 - 7,40 (м, 1H), 7,38 - 7,35 (м, 1H), 7,32 - 7,29 (м, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 2,67 - 2,62 (м, 2H), 2,46 - 2,42 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 6-(3-бромфенил)-6-фтор-2-оксаспиро[3,3]гептана (промежуточное соединение B)

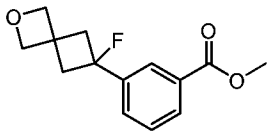


B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (0,15 г, 557,34 мкмоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли DAST (179,68 мг, 1,11 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа. Гасили реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл *3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением ***промежуточного соединения B*** (110 мг, 405,72 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,63 - 7,54 (м, 2H), 7,46 - 7,35 (м, 3H), 4,71 (с, 2H), 4,59 - 4,52 (м, 2H), 2,97 - 2,82 (м, 2H), 2,82 - 2,71 (м, 2H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-3-(6-фтор-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)бензоата (промежуточное соединение C)



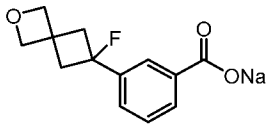
C

Смесь ***промежуточного соединения B*** (100 мг, 368,83 мкмоль), MeOH (118,17 мг, 3,69 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (8,28 мг, 36,88 мкмоль) и Xantphos (21,34 мг, 36,88 мкмоль) в Et_3N (3 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 70 °C в течение 3 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Разделяли реакционную смесь между EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Отделяли органическую фазу, промывали водой (10 мл *3) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением ***промежуточного соединения C*** (55 мг, 219,77 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 251,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,03 (м, 2H), 7,64 - 7,43 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,01 - 2,80 (м, 4H) м.д.

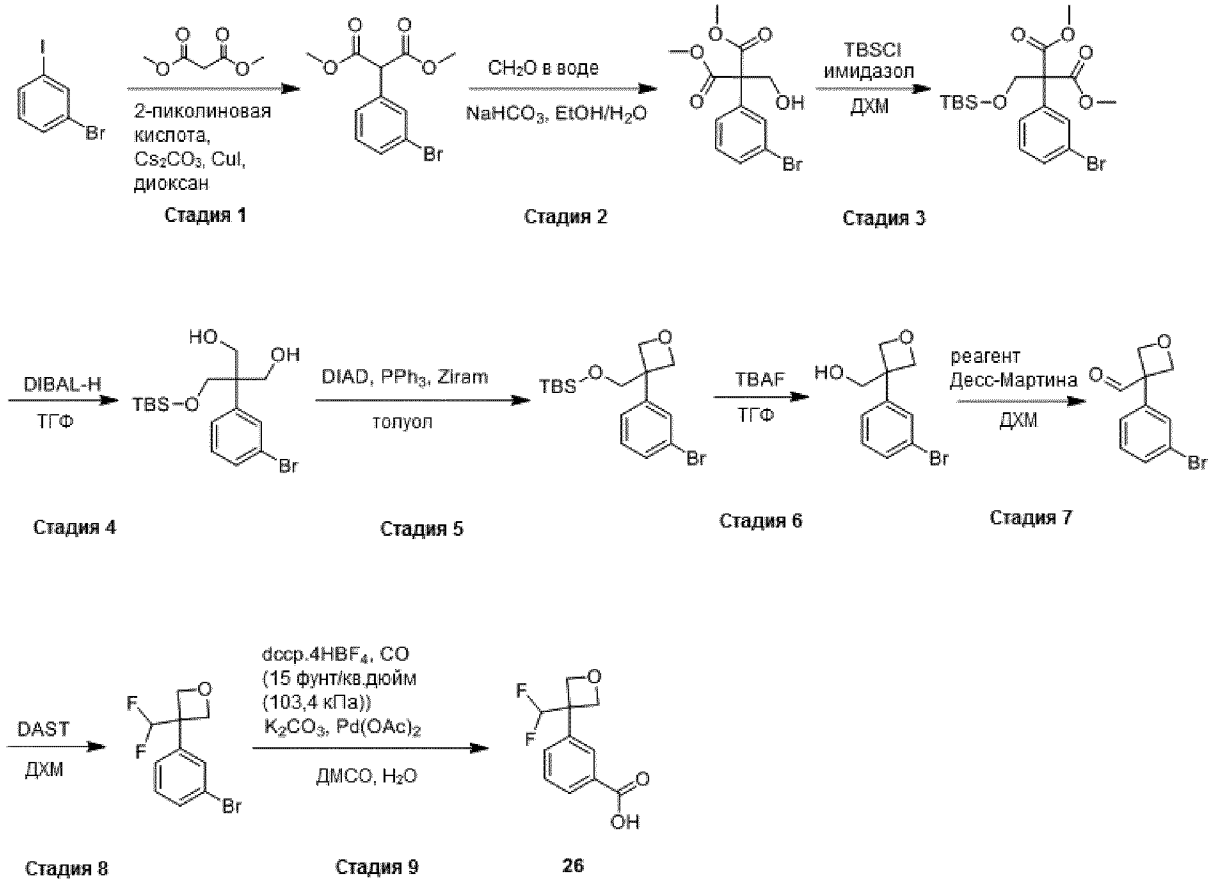
Стадия 4: Получение [3-(6-фтор-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)бензоил]оксинатрия (промежуточное соединение 24)



25

К раствору ***промежуточного соединения C*** (50 мг, 199,79 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор NaOH (7,99 мг, 199,79 мкмоль) в H_2O (1 мл). Перемешивали смесь при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения 25*** (30 мг, 116,18 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 26: Получение 3-(3-(дифторметил)оксетан-3-ил)бензойной кислоты



Стадия 1. Диметил-2-(3-бромфенил)малонат

2-Пиколиновую кислоту (7,31 г, 59,4 ммоль), CuI (5,65 г, 29,7 ммоль) и Cs_2CO_3 (161 г, 495 ммоль) добавляли к смеси 1-бром-3-иодбензола (31,5 мл, 247,43 ммоль) и диметилпропандиоата (30,6 мл, 267 ммоль) в диоксане (1 л), продутом азотом. Перемешивали смесь при 60 °C в течение 4,2 часа. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат в вакууме. Разбавляли смесь водным раствором NH_4Cl (5%, 300 мл) и экстрагировали ЭА (300 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (70 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,52 - 7,48 (м, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,69 (с, 6H) м.д.

Стадия 2. Диметил-2-(3-бромфенил)-2-(гидроксиметил)малонат

Бикарбонат натрия (17,6 г, 209 ммоль) добавляли к раствору диметил-2-(3-бромфенил)малоната (120 г, 418 ммоль) в H_2O (450 мл) и EtOH (900 мл). По каплям добавляли формальдегид (156 мл, 2,09 моль) при 0 °C и перемешивали раствор при 0 °C в течение 1 часа. Оставляли реакционную смесь нагреваться до 20 °C и перемешивали в течение 6 часов. Концентрировали раствор для удаления EtOH и экстрагировали смесь ЭА (300 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (85 г, 268 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 4,22 - 4,16 (м, 2H), 3,75 (с, 6H) м.д.

Стадия 3. Диметил-2-(3-бромфенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)малонат

Имидазол (54,7 г, 804 ммоль) добавляли к раствору диметил-2-(3-бромфенил)-2-гидроксиметил)малоната (85 г, 268 ммоль) в ДХМ (1 л). Охлаждали раствор до 5 °C и добавляли TBSCl (46,0 мл, 375 ммоль). Оставляли смесь нагреваться до 20 °C и перемешивали в течение 2 часов. Гасили реакцию добавлением воды (500 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (500 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 г, 232 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,65 - 7,61 (м, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 7,20 - 7,15 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,75 (с, 6H), 0,85 (с, 9H), 0,02 (с, 6H) м.д.

Стадия 4. 2-(3-Бромфенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пропан-1,3-диол

Раствор диметил-2-(3-бромфенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)малоната (53 г, 123 ммоль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли к раствору DIBAL-H (1 М, 737,15 мл) в ТГФ (600 мл) при -78 °C. Перемешивали раствор при -78 °C в течение 10 минут и оставляли нагреваться до 0 °C в течение 1 часа. Перемешивали раствор при 0 °C в течение 20 минут. Гасили реакционную смесь добавлением холодного 1 М раствора HCl (4 л) при 0-5 °C. Перемешивали смесь в течение 20 минут при 5 °C и добавляли ЭА (1,5 л). Оставляли фазы разделяться, и затем экстрагировали водную фазу дополнительным количеством ЭА (800 мл). Фильтровали объединенную органическую фазу. Сушили фильтрат над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (28 г, 71,6 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: [79BrM+H]+ = 374,9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,51 - 7,49 (м, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 7,20 - 7,15 (м, 1H), 4,72 - 4,66 (м, 2H), 4,08 - 3,90 (м, 4H), 3,89 - 3,86 (м, 2H), 0,84 - 0,80 (м, 9H), 0,03 - -0,02 (м, 6H) м.д.

Стадия 5. ((3-(3-Бромфенил)оксетан-3-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилан

Трифенилфосфин (112 г, 426 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-бромфенил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пропан-1,3-диола (40 г, 107 ммоль) в толуоле (1 л) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут и затем к полученной смеси добавляли Ziram (97,8 г, 320 ммоль) при 0 °C, затем по каплям добавляли DIAD (82,9 мл, 426 ммоль). Перемешивали смесь в течение 15 часов при 20 °C. К полученной смеси добавляли ПЭ (500 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат в вакууме и очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (33 г, 72,0 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,49 - 7,45 (м, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 2H), 7,08 - 7,03 (м, 1H), 4,99 - 4,94 (м, 2H), 4,87 - 4,78 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,01 (с, 6H) м.д.

Стадия 6. (3-(3-Бромфенил)оксетан-3-ил)метанол

TBAF (1 M, 269 мл) добавляли к раствору ((3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил)метокси)(трет-бутил)диметилсилана (64 г, 179 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 20 минут. Разбавляли смесь в ледяной воде (2 л) и затем экстрагировали ЭА (300 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (28,4 г, 117 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,30 - 7,27 (м, 1H), 7,24 - 7,22 (м, 1H), 7,04 - 7,00 (м, 1H), 4,98 - 4,90 (м, 2H), 4,80 - 4,71 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 1,76 (с, 1H) м.д.

Стадия 7. 3-(3-Бромфенил)оксетан-3-карбальдегид

Периодинан Десс-Мартина (1,66 мл, 5,35 ммоль) добавляли к раствору (3-(3-бромфенил)оксетан-3-ил)метанола (1 г, 4,11 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 15 °C. Перемешивали смесь при 15 °C в течение 0,5 часа. Гасили реакцию посредством добавления водного раствора бикарбоната натрия (5%, 30 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут и затем отфильтровывали твердое вещество. Экстрагировали фильтрат ЭА (10 мл x 2) и сушили объединенную органическую фазу над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г, 2,70 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9,80 (м, 1H), 7,55 - 7,50 (м, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,06 - 7,01 (м, 1H), 5,21 - 5,14 (м, 2H), 5,03 - 4,98 (м, 2H) м.д.

Стадия 8. 3-(3-Бромфенил)-3-(дифторметил)оксетан

DAST (0,99 мл, 7,47 ммоль) по каплям добавляли к раствору 3-(3-бромфенил)оксетан-3-карбальдегида (0,6 г, 2,49 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -50 °C. Оставляли смесь нагреваться до 5 °C и перемешивали в течение 0,5 часа. Разбавляли раствор ледяным водным раствором бикарбоната натрия (5%, 100 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с

помощью FCC (элюент: ПЭ:ЭА = от 1:0 до 8:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,64 г, 2,43 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

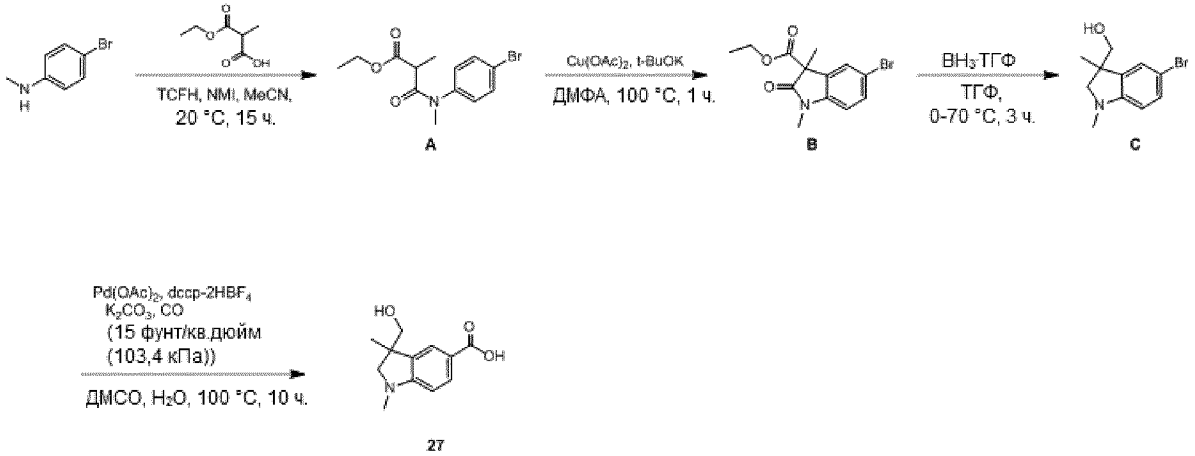
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,54 - 7,49 (м, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 7,27 - 7,24 (м, 1H), 7,10 - 6,96 (м, 1H), 6,38 - 6,01 (м, 1H), 5,01 (с, 4H) м.д.

Стадия 9. 3-(3-(Дифторметил)оксетан-3-ил)бензойная кислота (промежуточное соединение 26)

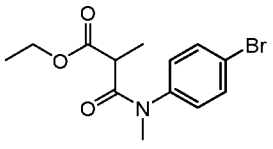
Ацетат палладия (25,6 мг, 0,11 ммоль), dccp·$^2HBF_4$ (140 мг, 228 ммоль) и карбонат калия (236 мг, 1,71 ммоль) добавляли к раствору 3-(3-бромфенил)-3-(дифторметил)оксетана (0,3 г, 1,14 ммоль) в ДМСО (2 мл) и воде (1 мл). Три раза дегазировали смесь и продували CO (газ). Затем перемешивали смесь в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 90 °C в течение 5 часов. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь ЭА (3 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, неочищенное) в виде светло-красного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: [M-H]+ = 227,1.

Промежуточное соединение 27: Получение 3-(гидроксиметил)-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение этил-3-(4-бром-N-метиланилино)-2-метил-3-оксопропаноата (промежуточное соединение A)



A

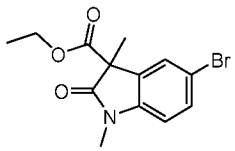
К смеси 4-бром-N-метиланилина (500 мг, 2,69 ммоль), 3-этокси-2-метил-3-оксопропановой кислоты (471,30 мг, 3,22 ммоль) в CH_3CN (6 мл) добавляли гексафторфосфат [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмония (1,13 г, 4,03 ммоль), 1-метилимидазол (661,95 мг, 8,06 ммоль) при 20 °C, перемешивали смесь при 20 °C в течение 15 часов. Концентрировали смесь

с получением неочищенного продукта. В неочищенный продукт добавляли воду (10 мл), затем экстрагировали ДХМ (10 мл * 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения А*** (550 мг, 1,75 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 314/316.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = ,61 - 7,53 (м, 2Н), 7,17 - 7,12 (м, 2Н), 4,20 - 4,04 (м, 2Н), 3,40-3,36 (м, 1Н),3,29 (с, 3Н), 1,32-1,30 (м, 3Н), 1,27 - 1,21 (м, 3Н) м.д.

Стадия 2: Получение этил-5-бром-1,3-диметил-2-оксоиндолин-3-карбоксилата (промежуточное соединение В)



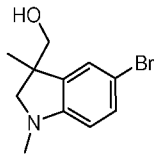
В

К смеси ***промежуточного соединения А*** (6 г, 19,10 ммоль) в ДМФА (70 мл) добавляли t-BuOK (2,36 г, 21,01 ммоль) и моногидрат ацетата меди (II) (4,58 г, 22,92 ммоль) при 20 °С, затем перемешивали смесь при 100 °С в течение 1 часа. Отфильтровывали смесь и добавляли в фильтрат воду (150 мл), затем экстрагировали ЭА (50 мл * 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения В*** (2,2 г, 6,70 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 311,9.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,46 - 7,44 (м, 1Н), 7,38 (д, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 6,75 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 4,23 - 4,08 (м, 2Н), 3,24 (с, 3Н), 1,66 (с, 3Н), 1,20-1,69 (м, 3Н) м.д.

Стадия 3: Получение (5-бром-1,3-диметилиндолин-3-ил)метанола (промежуточное соединение С)



С

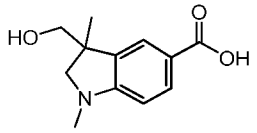
К смеси ***промежуточного соединения В*** (1,4 г, 4,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BH_3·ТГФ (1 М, 22,42 мл) при 0 °С, затем перемешивали смесь при 70 °С в течение 3 часов. Гасили смесь, медленно добавляя MeOH (30 мл) при 0 °С, затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (SiO2, петролейный

эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением ***промежуточного соединения C*** (500 мг, 1,72 ммоль, выход 38,30%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 256/258.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,22 - 7,21 (м, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,34 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,65 - 3,54 (м, 2H), 3,44 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,02 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 1,32 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение 3-(гидроксиметил)-1,3-диметилиндолин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 27)

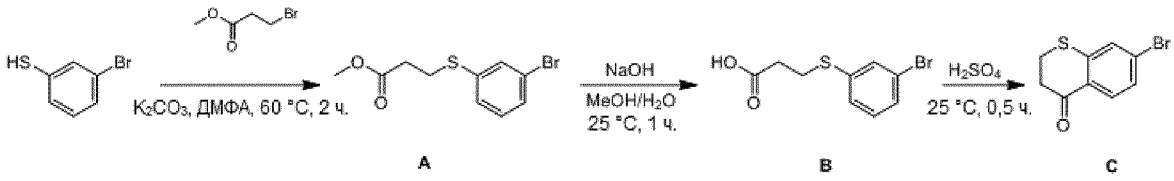


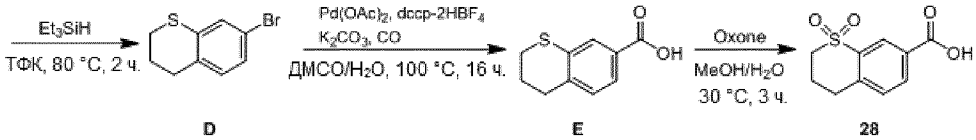
27

В раствор ***промежуточного соединения C*** (80 мг, 312,33 мкмоль) в ДМСО (1 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (3,51 мг, 15,62 мкмоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (19,12 мг, 31,23 мкмоль) и K_2CO_3 (64,75 мг, 468,50 мкмоль). Реакционную смесь 3 раза дегазировали и продували N2, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 10 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали реакционную смесь с получением остатка. Очищали раствор обращенно-фазовой хроматографией (условие с FA) и концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN, затем лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения 27*** (50 мг, 158,19 мкмоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

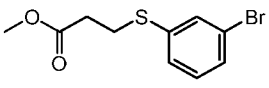
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 222,0.

Промежуточное соединение 28: Получение 1,1-диоксида тиохроман-7-карбоновой кислоты





Стадия 1: Получение метил-3-(3-бромфенил)сульфанилпропаноата (промежуточное соединение A)



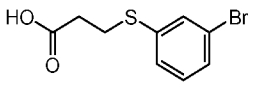
A

К раствору 3-бромбензолтиола (2,0 г, 10,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,92 г, 21,16 ммоль), затем добавляли метил-3-бромпропаноат (3,53 г, 21,16 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °C в течение 2 часов. Выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл*2). Объединенную органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1). Концентрировали элюент под вакуумом с получением ***промежуточного соединения A*** (2,8 г, 9,16 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 277,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,51 (м, 1H), 7,38 - 7,32 (м, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 2,67 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 3-(3-бромфенил)сульфанилпропановой кислоты (промежуточное соединение B)

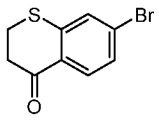


B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (1,4 г, 5,09 ммоль) в MeOH (5 мл), H_2O (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (610,51 мг, 15,26 ммоль). Затем перемешивали смесь в течение 1 часа при 25 °C. Доводили смесь до pH 5~6 водным раствором HCl (20 мл, 1 M) и концентрировали с получением остатка, который очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали элюент ЭА (15 мл *3) и концентрировали объединенную органическую фазу под вакуумом с получением ***промежуточного соединения B*** (700 мг, 2,51 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,67 - 11,97 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,41 - 7,25 (м, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,55 (м, 2H) м.д.

Стадия 3: Получение 7-бромтиохроман-4-она (промежуточное соединение C)



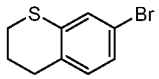
C

Промежуточное соединение B (1 г, 3,83 ммоль) добавляли в H_2SO_4 (18,40 г, 183,85 ммоль, чистота 98%) при 25 °C. Затем перемешивали смесь в течение 0,5 часа при 25 °C. Выливали полученную смесь в ледяную воду (100 мл) и доводили до pH 7~8 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь ЭА (100 мл *3) и концентрировали объединенную органическую фазу с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/4) с получением ***промежуточного соединения C*** (840 мг, 3,18 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 244,9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,85 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,40 (м, 1H), 3,35 - 3,32 (м, 2H), 2,92 - 2,87 (м, 2H) м.д.

Стадия 4: Получение 7-бромтиохромана (промежуточное соединение D)

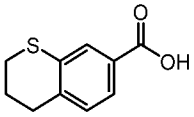


D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (800 мг, 3,29 ммоль) в ТФК (10 мл) добавляли Et_3SiH (873,60 мг, 7,51 ммоль). Затем перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Доводили смесь до pH 7~8 насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем экстрагировали ЭА (50 мл *3). Объединенную органическую фазу концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/5) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения D*** (1,5 г, неочищенное) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,20 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,12 - 7,08 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,01 - 2,97 (м, 2H), 2,70 - 2,66 (м, 2H), 1,98 - 1,91 (м, 2H) м.д.

Стадия 5: Получение тиохроман-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение E)



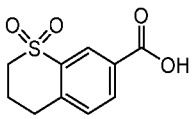
E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (750 мг, 3,27 ммоль) в H_2O (5 мл) и ДМСО (10 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (200,40 мг, 327,32 мкмоль), K_2CO_3 (678,58 мг, 4,91 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (36,74 мг, 163,66 мкмоль) при 25 °C. Затем 3 раза дегазировали смесь и продували CO, и перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали смесь и промывали фильтрат ЭА (10 мл *2). Водную фазу доводили до pH 6~7 с помощью 1 М раствора HCl и экстрагировали ЭА (50 мл *3). Промывали органический слой насыщенным солевым раствором (5 мл) и концентрировали под вакуумом с получением ***промежуточного соединения E*** (600 мг, 2,91 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 195,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,57 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,50 (м, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,08 - 3,04 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,05 - 1,99 (м, 2H) м.д.

Стадия 6: Получение 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиохромен-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 28)



27

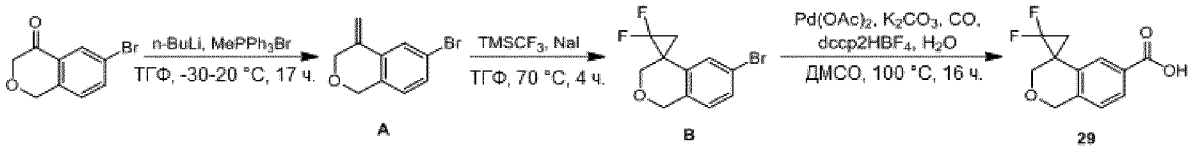
К раствору ***промежуточного соединения E*** (300 мг, 1,54 ммоль) в MeOH (2 мл) по каплям добавляли смесь Оксон (1,90 г, 3,09 ммоль) в H_2O (2 мл). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 3 часов. Гасили смесь насыщенным раствором Na_2SO_3 (20 мл) и затем разбавляли водой (10 мл).

Доводили смесь до pH 4~5 с помощью 1 M раствора HCl и экстрагировали ЭА (50 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением ***промежуточного соединения 28*** (170 мг, 751,39 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

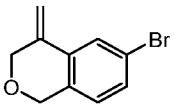
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 227,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,25 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,06 - 8,03 (м, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,61 - 3,52 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 2H) м.д.

Промежуточное соединение 29: Получение 1,1-дифторспиро[циклопропан-2,4'-изохроман]-6'-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 6-бром-4-метиленизохромана (промежуточное соединение A)



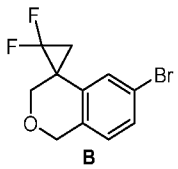
A

К раствору бромида метил(трифенил)фосфония (943,98 мг, 2,64 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 M, 1,15 мл) при -30 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при -30 °C в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор 6-бромизохроман-4-она (полученного способом, описанным для промежуточного соединения 10B) (0,5 г, 2,20 ммоль) в ТГФ (1 мл) при -30 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (10 мл *3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением ***промежуточного соединения A*** (350 мг, 1,54 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H]^+$ = 227,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,73 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 6,84 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,35 (с, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 6'-бром-1,1-дифторспиро[циклопропан-2,4'-изохромана] (промежуточное соединение B)



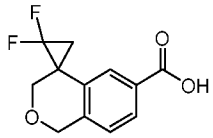
B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (250 мг, 1,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaI (33,30 мг, 222,14 мкмоль). По каплям добавляли раствор $TMSCF_3$ (631,77 мг, 4,44 ммоль) в ТГФ (1 мл) при

70 °C в атмосфере N_2 и затем перемешивали смесь при 70 °C в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре этилацетатом (10 мл). Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением ***промежуточного соединения B*** (0,28 г, 1,02 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,29 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,70 (м, 2H), 3,91 - 3,84 (м, 1H), 3,83 - 3,73 (м, 1H), 1,87 - 1,72 (м, 1H), 1,54 - 1,49 (м, 1H) м.д.

Стадия 3: Получение 1,1-дифторспиро[циклопропан-2,4'-изохроман]-6'-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 29)

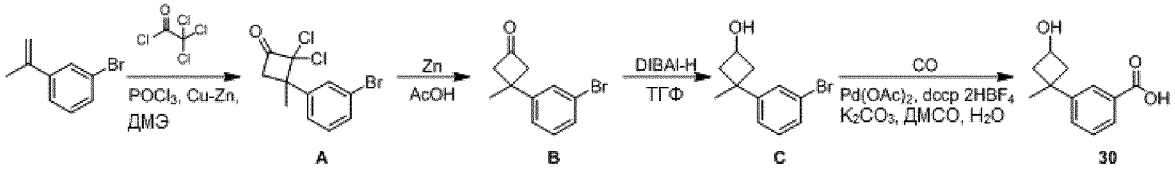


29

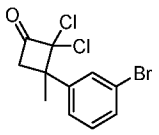
Смесь ***промежуточного соединения B*** (100 мг, 363,52 мкмоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (22,26 мг, 36,35 мкмоль), H_2O (32,75 мг, 1,82 ммоль), K_2CO_3 (75,36 мг, 545,28 мкмоль) и $Pd(OAc)_2$ (8,16 мг, 36,35 мкмоль) в ДМСО (1 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Разделяли реакционную смесь между этилацетатом (30 мл) и 1 н. раствором HCl (10 мл). Отделяли органическую фазу, промывали водой (10 мл *3) и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения 29*** (100 мг) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 241,0.

Промежуточное соединение 30: Получение 3-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)бензойной кислоты



Стадия 1: Получение 3-(3-бромфенил)-2,2-дихлор-3-метилциклобутанона (промежуточное соединение A)

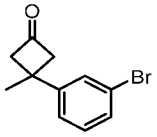


A

К смеси 1-бром-3-изопропенилбензола (2 г, 10,15 ммоль) и Cu-Zn (2,62 г, 20,30 ммоль) в ДМЭ (40 мл) по каплям добавляли смесь 2,2,2-трихлорацетилхлорида (3,69 г, 20,30 ммоль) и $POCl_3$ (1,95 г, 12,69 ммоль) в ДМЭ (10 мл) при 10 °C и затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 10 часов.

Полученную смесь добавляли в ледяную H_2O (200 мл) и ЭА (100 мл), чтобы погасить реакцию. Затем нейтрализовали смесь водным раствором $NaHCO_3$ (5%, 100 мл) и отфильтровывали образовавшийся осадок. Отделяли органическую фазу и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = 100:1) с получением **промежуточного соединения *A*** (2,3 г, неочищенное) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

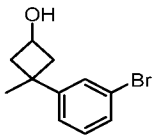
Стадия 2: Получение 3-(3-бромфенил)-3-метилциклобутанона (промежуточное соединение B)



B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (2 г, 6,49 ммоль) в AcOH (30 мл) добавляли Zn (4,25 г, 64,94 ммоль) и нагревали смесь при 100 °C в течение 10 часов. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат досуха с получением остатка. Остаток разбавляли H_2O (30 мл) и ЭА (50 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Отделяли органическую фазу и подщелачивали водным раствором $NaHCO_3$ (5%, 30 мл). Отделяли органическую фазу и сушили над Na_2SO_4, и затем концентрировали досуха с получением ***промежуточного соединения B*** (0,7 г, неочищенное) в виде светло-желтого густого маслянистого вещества.

Стадия 3: Получение 3-(3-бромфенил)-3-метилциклобутанола (промежуточное соединение C)

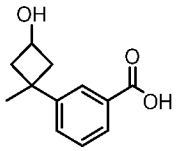


C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (0,5 г, 2,09 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли DIBAL-H (1 M, 5,23 мл) при -10 °C и перемешивали смесь при -10 °C в течение 30 минут. К полученной смеси по каплям добавляли H_2O (30 мл) при 0 °C, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь ЭА (30 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = 0-1:1). Концентрировали элюент досуха с получением ***промежуточного соединения C*** (0,48 г, 1,91 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,52 - 7,13 (м, 4H), 5,12 - 4,88 (м, 1H), 2,73 - 2,64 (м, 1H), 2,48 - 2,37 (м, 1H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,41 - 1,30 (м, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение 3-(3-гидрокси-1-метилциклобутил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 30)

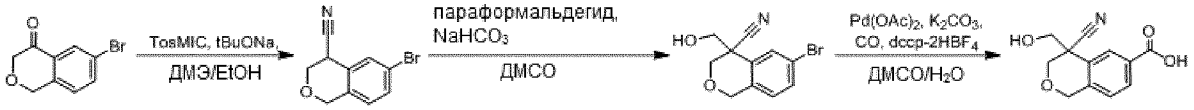


30

К смеси ***промежуточного соединения C*** (0,4 г, 1,66 ммоль), диацетоксипалладия (37,24 мг, 165,89 мкмоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (203,14 мг, 331,78 мкмоль) в ДМСО (3 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли K_2CO_3 (343,90 мг, 2,49 ммоль), затем 3 раза дегазировали смесь и продували CO. Перемешивали смесь в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 100 °C в течение 5 часов. Разбавляли смесь H_2O (30 мл) и подкисляли смесь до pH = 3-4, затем экстрагировали смесь ЭА (6 мл *3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали досуха с получением ***промежуточного соединения 30*** (0,4 г) в виде густого коричневого маслянистого вещества.

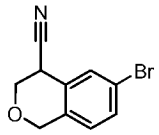
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 207,1.

Промежуточное соединение 31: Получение 4-циано-4-(гидроксиметил)изохроман-6-карбоновой кислоты



A **B** **31**

Стадия 1: Получение 6-бромизохроман-4-карбонитрила (промежуточное соединение A)

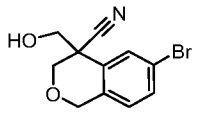


A

К раствору 6-бромизохроман-4-она (полученного способом, описанным в FG-A2637A) (100 мг, 440,42 мкмоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (128,98 мг, 660,63 мкмоль) в ДМЭ (4 мл) и EtOH (0,2 мл) добавляли *t*-BuONa (42,33 мг, 440,42 мкмоль) при -10 °C. Затем оставляли смесь нагреваться до 60 °C на 15 минут. Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 15 минут. Гасили реакционную смесь добавлением воды (40 мл) при 25 °C и затем экстрагировали ЭА (60 мл * 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА = от 50:1 до 3:1), требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения A*** (260 мг, 982,86 мкмоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,59 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,86 - 4,70 (м, 2H), 4,27 - 4,15 (м, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 6-бром-4-(гидроксиметил)изохроман-4-карбонитрила (промежуточное соединение B)



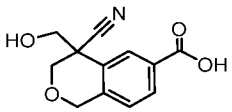
B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (260 мг, 1,09 ммоль) и $NaHCO_3$ (9,17 мг, 109,21 мкмоль, 4,25 мкл) в ДМСО (3 мл) добавляли параформальдегид (39,33 мг, 1,31 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 14 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (30 мл), экстрагировали ЭА (30 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:0 до 1:1), требуемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения B*** (220 мг, 793,82 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 268,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,69 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,54 (м, 1H), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,91 - 5,88 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,18 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,04 - 4,01 (м, 1H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,74 - 3,68 (м, 1H) м.д.

Стадия 3: Получение 4-циано-4-(гидроксиметил)изохроман-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 31)



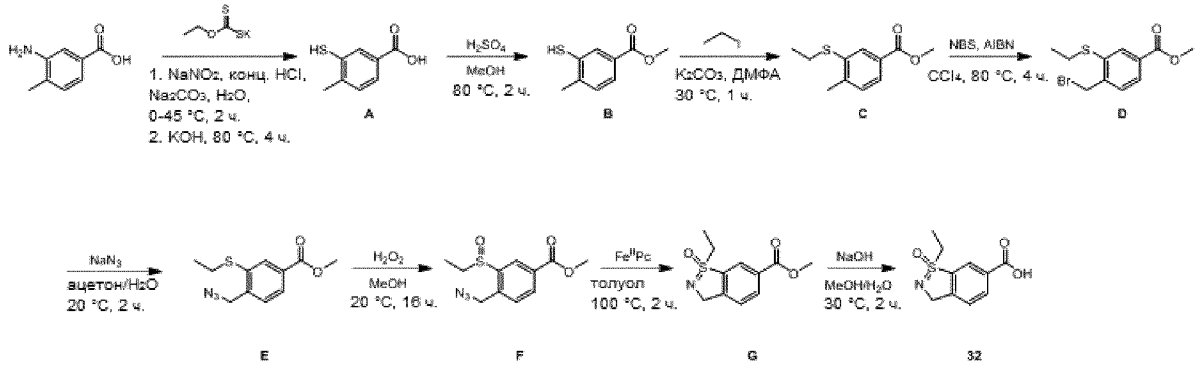
31

Смесь ***промежуточного соединения B*** (220 мг, 820,57 мкмоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (50,24 мг, 82,06 мкмоль), K_2CO_3 (170,12 мг, 1,23 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (18,42 мг, 82,06 мкмоль) и H_2O (1,04 г, 57,44 ммоль) в ДМСО (4 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 14 часов в атмосфере CO. Фильтровали реакционную смесь для удаления черного твердого вещества и затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ЭА (20 мл * 2). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 4 с помощью водного раствора HCl, экстрагировали ЭА (30 мл * 3), затем сушили объединенный органический слой над безводным Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% FA), затем концентрировали раствор при пониженном давлении для удаления MeCN и затем лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения 31*** (70 мг, 233,45 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

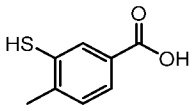
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 233,9.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,49 - 12,91 (м, 1H), 8,03 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (м, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,92 - 5,90 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,25 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,74 (д, J = 5,2 Гц, 2H) м.д.

Промежуточное соединение 32: Получение 1-оксида 1-этил-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-6-карбоновой кислоты



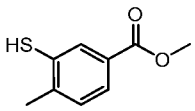
Стадия 1: Получение 4-метил-3-сульфанилбензойной кислоты (промежуточное соединение A)



A

К раствору 3-амино-4-метилбензойной кислоты (10 г, 66,15 ммоль) в хлористоводородной кислоте (12 М, 40 мл) и воде (100 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (4,79 г, 69,46 ммоль) в воде (100 мл) при 0 °C в течение 0,5 часа, затем полученную смесь добавляли к перемешиваемой смеси этоксикарботиоилсульфанилкалия (12,73 г, 79,38 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М, 109,15 мл) в течение 0,5 часа. Перемешивали смесь при 45 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 4 с помощью 1 н. HCl и собирали образовавшийся осадок фильтрацией. Сушили твердое вещество при пониженном давлении и затем растворяли в EtOH (50 мл) и воде (50 мл). Затем добавляли KOH (14,85 г, 264,62 ммоль) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником при 80 °C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Доводили реакционную смесь до pH 4 с помощью 1 н. HCl и разбавляли водой (200 мл). Затем экстрагировали смесь EtOAc (250 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения A*** (12 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Получение метил-4-метил-3-сульфанилбензоата (промежуточное соединение B)



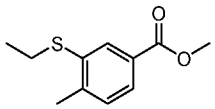
B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (9 г, 53,50 ммоль) в MeOH (130 мл) добавляли H_2SO_4 (4,99 г, 50,91 ммоль) и перемешивали смесь при 80 °C в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь объединяли с еще одной партией. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка. Затем выливали остаток в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = 6:1). Концентрировали элюент при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения B*** (7,5 г, 41,15 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 183,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,00 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,30 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,50 (с, 1H), 2,28 (с, 3H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-3-этилсульфанил-4-метилбензоата (промежуточное соединение C)



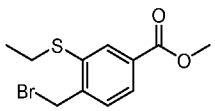
C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (6 г, 32,92 ммоль) и K_2CO_3 (13,65 г, 98,77 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли иодэтан (5,65 г, 36,22 ммоль), перемешивали смесь при 30 °C в течение 1 часа. Объединяли реакционную смесь с еще одной партией. Разбавляли смесь водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = 6:1). Концентрировали элюент при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения C*** (6,5 г, 30,91 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 211,3.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,78 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,35 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,01 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,27 (м, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение метил-4-(бромметил)-3-этилсульфанилбензоата (промежуточное соединение D)



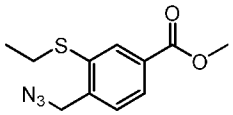
D

Смесь ***промежуточного соединения C*** (3450 мг, 16,41 ммоль), NBS (2,92 г, 16,41 ммоль) и AIBN (3,23 г, 19,69 ммоль) в CCl_4 (35 мл) перемешивали при 80 °C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления CCl_4 с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = 8:1). Концентрировали элюент при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения D*** (1 г, неочищенное) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 287,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,85 - 7,74 (м, 2H), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 3H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,42 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,24 - 4,12 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,48 (с, 3H) м.д.

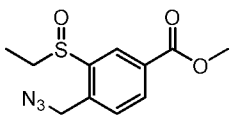
Стадия 5: Получение метил-4-(азидометил)-3-этилсульфанилбензоата (промежуточное соединение E)



E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (1 г, 3,46 ммоль) в ацетоне (10 мл) и H_2O (2,5 мл) добавляли NaN_3 (269,76 мг, 4,15 ммоль) при 20 °C, затем перемешивали смесь при 20 °C в течение 2 часов. Подщелачивали реакционную смесь насыщенным раствором Na_2CO_3 до pH 9-10. Затем разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части EtOAc с получением остатка (примерно 5 мл), остаток разбавляли MeOH с получением ***промежуточного соединения E*** (800 мг, неочищенное) в MeOH (5 мл) в виде светло-желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: Получение метил-4-(азидометил)-3-этилсульфинилбензоата (промежуточное соединение F)



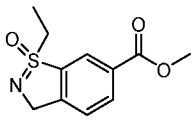
F

К раствору ***промежуточного соединения E*** (800 мг, 3,18 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли H_2O_2 (433,13 мг, 3,82 ммоль, чистота 30%) и перемешивали смесь при 20 °C в течение 16 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором Na_2SO_3 (1 мл), разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = 1:1).

Концентрировали элюент при пониженном давлении с получением остатка (примерно 5 мл), остаток перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом (50 мл *3) с получением ***промежуточного соединения F*** (500 мг, 1,83 ммоль) в толуоле (5 мл) в виде светло-желтой жидкости.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 268,0.

Стадия 7: Получение метил-1-этил-1-оксо-3H-1,2-бензотиазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение G)



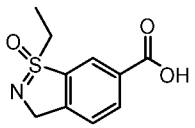
G

К раствору ***промежуточного соединения F*** (500 мг, 1,87 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли фталоцианин железа (II) (53,06 мг, 93,53 мкмоль) в атмосфере N_2, перемешивали смесь при 100 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc/MeOH (20 мл, об./об. = 5:1), затем фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ЭА) и концентрировали элюент при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения G*** (400 мг, 1,67 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 240,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,57 (д, *J* = 0,4 Гц, 1H), 8,23 - 8,20 (м, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,85 - 4,81 (м, 1H), 4,69 - 4,65 (м, 1H), 3,97 - 3,90 (м, 4H), 3,58 - 3,49 (м, 1H), 0,94 - 0,91 (м, 3H) м.д.

Стадия 8: Получение 1-этил-1-оксо-3H-1,2-бензотиазол-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 32)

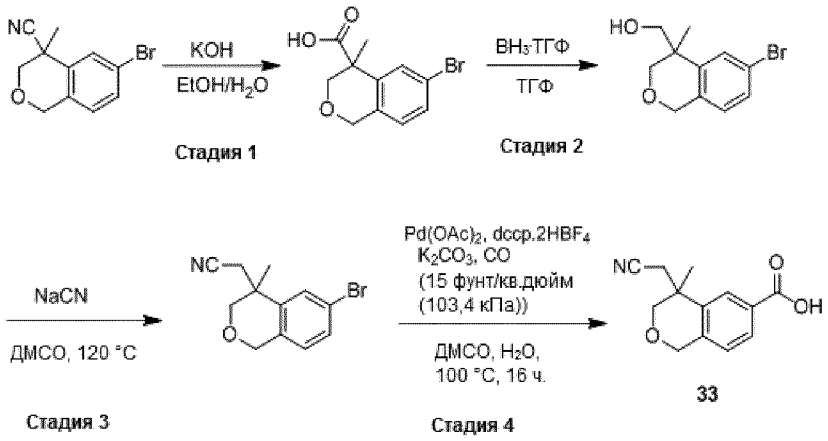


32

К раствору ***промежуточного соединения G*** (100 мг, 417,90 мкмоль) в воде (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли NaOH (40 мг, 1,00 ммоль), перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Нейтрализовали реакционную смесь 1 н. раствором HCl до pH 6,0 и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения 32*** (94,14 мг) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 226,2.

Промежуточное соединение 33: Получение 4-(цианометил)-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты



Стадия 1. 6-Бром-4-метилизохроман-4-карбоновая кислота

Гидроксид калия (водн., 9 М, 5,29 мл) добавляли к раствору 6-бром-4-метилизохроман-4-карбонитрила (1,2 г, 4,76 ммоль) в EtOH (12 мл). Перемешивали смесь при 90 °C в течение 5 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои отбрасывали, а водную фазу доводили до pH = 4 с помощью 1 н. HCl. Экстрагировали водный слой ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 2,95 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13,11 - 12,45 (м, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,75 - 4,62 (м, 2H), 4,16 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,59 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H).

Стадия 2. (6-Бром-4-метилизохроман-4-ил)метанол

6-Бром-4-метилизохроман-4-карбоновую кислоту (800 мг, 2,95 ммоль) растворяли в BH_3·ТГФ (1 М, 8,85) при 0 °C и перемешивали полученную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь добавлением 1 н. HCl (25 мл) при 20 °C и перемешивали в течение 30 минут. Затем разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток с помощью FCC (элюент: ДХМ:MeOH = от 100:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 1,56 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,47 (д, J = 2,0, 1H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,4 Гц, 1H),4,79 - 4,68 (м, 2H), 4,05 (д, J = 11,6 z, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 3,71 - 3,63 (м, 1H), 3,53 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,21 (с, 3H).

Стадия 3. (6-Бром-4-метилизохроман-4-ил)метанол

Раствор NaCN (146,20 мг, 2,98 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 100 °C в течение 0,5 часа. К полученной смеси добавляли (6-бром-4-метилизохроман-4-ил)метанол (200 мг, 596,63 мкмоль) при 25 °C. Затем перемешивали реакционную смесь при 120 °C в течение 16 часов. Выливали смесь в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (40 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (40 мл) и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 488,48 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,50 (с, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 1H), 6,90 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,90 - 4,65 (м, 2H), 3,93 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,58 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,83 - 2,74 (м, 1H), 2,69 - 2,56 (м, 1H), 1,42 (с, 3H) м.д.

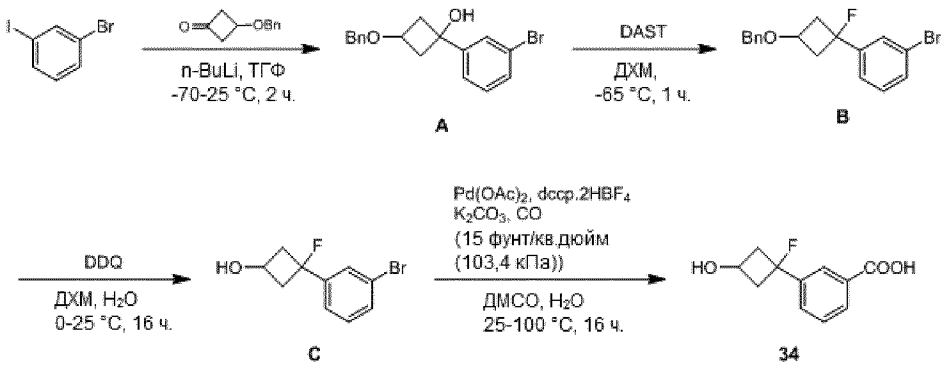
Стадия 4. 4-(Цианометил)-4-метилизохроман-6-карбоновая кислота (промежуточное соединение 33)

Смесь промежуточного соединения ***3*** (130 мг, 488,48 мкмоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (29,91 мг, 48,85 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (10,97 мг, 48,85 мкмоль), H_2O (17,60 мг, 976,95 мкмоль) и K_2CO_3 (101,27 мг, 732,72 мкмоль) В ДМСО (1,5 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Выливали реакционную смесь в воду (80 мл) и экстрагировали ЭА (40 мл * 2). Водную фазу доводили до pH = 5 водным раствором HCl (1M) и экстрагировали ЭА (30 мл * 3), объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл) и затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения ***33*** (90 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

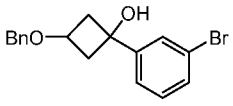
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 232,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,27 - 12,73 (м, 1H), 8,06 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,87 - 7,70 (м, 1H), 7,20 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,91 - 4,71 (м, 2H), 3,80 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,62 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,08 - 2,87 (м, 2H), 1,33 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 34: Получение 3-(1-фтор-3-гидроксициклобутил)бензойной кислоты



Стадия 1: Получение 3-бензилокси-1-(3-бромфенил)циклобутанола (промежуточное соединение A)

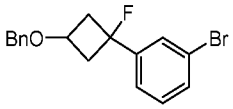


A

К смеси 1,3-дибромбензола (30 г, 127,17 ммоль, 15,31 мл) в ТГФ (1,2 л) по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 50,87 мл) при -70 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут, затем к полученной смеси по каплям добавляли 3-бензилоксициклобутанон (22,41 г, 127,17 ммоль) при -70 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1,5 часа. Выливали смесь в насыщенный водный раствор NH_4Cl (2000 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (1000 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1000 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1, 3/1) и концентрировали с получением ***промежуточного соединения A*** (25 г, 75,03 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,45 - 7,41 (м, 2H), 7,36 - 7,30 (м, 7H), 4,41 (с, 2H), 3,88-3,84 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 2H), 2,36 - 2,33 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 1-(3-бензилокси-1-фторциклобутил)-3-бромбензола (промежуточное соединение B)

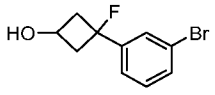


B

В раствор ***промежуточного соединения A*** (6,8 г, 20,41 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли DAST (16,45 г, 102,03 ммоль, 13,48 мл) при -65 °C. Затем перемешивали реакционную смесь при -65 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~20% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения B*** (5,6 г, 16,71 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,53 - 7,29 (м, 4H), 7,28 - 7,15 (м, 5H), 4,46 - 4,35 (м, 3H), 2,91 - 2,75 (м, 2H), 2,54 - 2,31 (м, 2H) м.д.

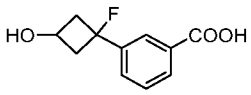
Стадия 3: Получение 3-(3-бромфенил)-3-фторциклобутанола (промежуточное соединение C)



C

В раствор ***промежуточного соединения B*** (5,6 г, 16,71 ммоль) в ДХМ (60 мл) и H_2O (6 мл) по частям добавляли DDQ (20,86 г, 91,88 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 12 часов. Гасили реакционную смесь добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (100 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 100 мл/мин) и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения C*** (3 г, 12,24 ммоль) в виде красного маслянистого вещества.

Стадия 4: Получение 3-(1-фтор-3-гидрокси-циклобутил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 34)

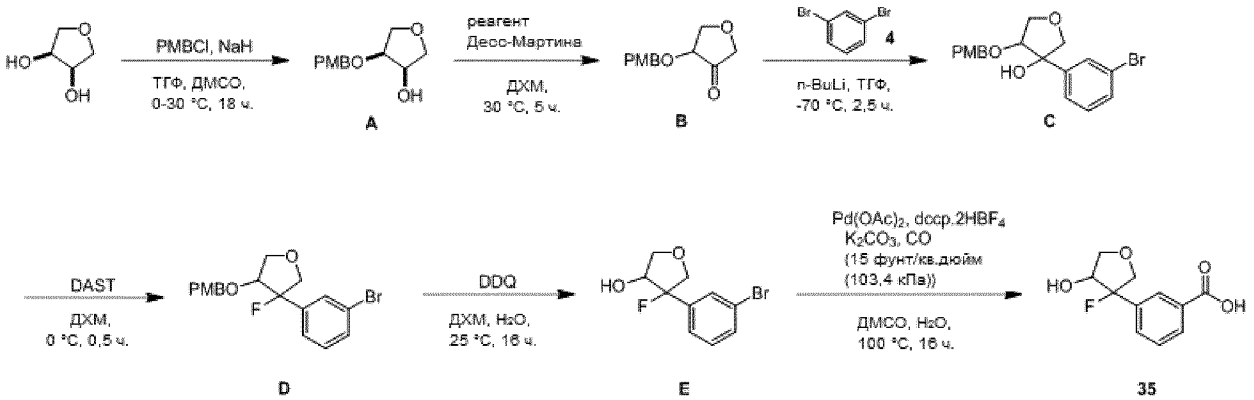


34

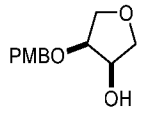
К раствору ***промежуточного соединения C*** (500 мг, 2,04 ммоль) в ДМСО (7 мл) и H_2O (3,5 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (124,91 мг, 204,01 мкмоль), K_2CO_3 (422,94 мг, 3,06 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (22,90 мг, 102,00 мкмоль) при 25 °C, затем 3 раза дегазировали смесь и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Фильтровали смесь. Экстрагировали фильтрат ЭА (5 мл), затем доводили водную фазу до pH 5~6 водным раствором HCl (2 мл, 1 М), затем экстрагировали ЭА (5 мл * 3), отделяли органический слой и концентрировали с получением ***промежуточного соединения 34*** (150 мг, 499,52 мкмоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 211,1.

Промежуточное соединение 35: Получение 3-(3-фтор-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты



Стадия 1: Получение 4-[(4-метоксифенил)метокси]тетрагидрофуран-3-ола (промежуточное соединение A)

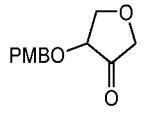


A

К раствору NaH (4,73 г, 118,15 ммоль) в ТГФ (90 мл) добавляли раствор тетрагидрофуран-3,4-диола (12,30 г, 118,15 ммоль) в ДМСО (42 мл) при 0 °C, перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов, затем добавляли раствор PMBCl (18,50 г, 118,15 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °C, перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (200 мл), экстрагировали раствор ЭА (200 мл * 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10:1-5:1), концентрировали раствор с получением ***промежуточного соединения A*** (20 г, 89,19 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,27 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,97 - 6,83 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,23 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,92 - 3,84 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,77 - 3,69 (м, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение 4-[(4-метоксифенил)метокси]тетрагидрофуран-3-она (промежуточное соединение B)

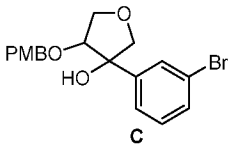


B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (18 г, 80,27 ммоль) в ДХМ (180 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (102,13 г, 240,80 ммоль), перемешивали смесь при 30 °C в течение 5 часов. Выливали реакционную смесь в раствор $Na_2S_2O_3$ (500 мл), экстрагировали раствор ЭА (500 мл *3), объединенный органический слой промывали $NaHCO_3$ (1000 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ:ЭА = 5:1, 10:1-5:1), концентрировали раствор с получением ***промежуточного соединения B*** (2 г, 9,00 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,29 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,93 - 6,86 (м, 2H), 4,84 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,61 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 4,26 (м,, 1H), 4,06 - 3,92 (м, 3H), 3,86 - 3,79 (м, 4H) м.д.

Стадия 3: Получение 3-(3-бромфенил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]тетрагидрофуран-3-ола (промежуточное соединение C)

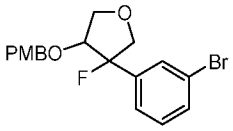


C

К раствору 1,3-дибромбензола (3,61 г, 15,30 ммоль, 1,84 мл) в ТГФ (36 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 6,12 мл) при -70 °С, перемешивали раствор при -70 °С в течение 30 минут, затем к полученному раствору добавляли раствор ***промежуточного соединения B*** (1,7 г, 7,65 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешивали смесь при -70 °С в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в раствор NH_4Cl (100 мл), экстрагировали раствор ЭА (100 мл * 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 10:1-5:1), концентрировали раствор с получением промежуточного соединения ***C*** (1 г, 2,64 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,70 (м, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 7,29 - 7,23 (м, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,88 - 6,84 (м, 2H), 4,46 - 4,36 (м, 2H), 4,18 - 4,12 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,85 - 3,81 (м, 3H), 3,63 (с, 1H) м.д.

Стадия 4: Получение 3-(3-бромфенил)-3-фтор-4-[(4-метоксифенил)метокси]тетрагидрофурана (промежуточное соединение D)

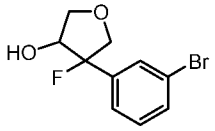


D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (500 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DAST (212,51 мг, 1,32 ммоль) при 0 °С, перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут. Выливали полученную смесь в раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали раствор ДХМ (20 мл * 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением маслянистого вещества. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА = 2:1), твердое вещество растирали с ЭА (20 мл), фильтровали раствор и концентрировали фильтрат с получением ***промежуточного соединения D*** (150 мг, 393,46 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,61 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,23 - 7,19 (м, 1H), 6,90 - 6,85 (м, 2H), 6,75 - 6,71 (м, 2H), 4,15 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,12 - 4,06 (м, 2H), 4,05 - 3,97 (м, 2H), 3,96 - 3,89 (м, 2H), 3,71 (с, 3H) м.д.

Стадия 5: Получение 4-(3-бромфенил)-4-фтортетрагидрофуран-3-ола (промежуточное соединение E)

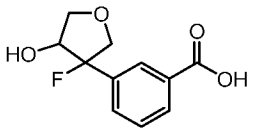


E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (100 мг, 262,31 мкмоль) в ДХМ (3,5 мл) и H_2O (0,35 мл) добавляли DDQ (327,49 мг, 1,44 ммоль), перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Выливали реакционную смесь в раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали раствор ЭА (20 мл *3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO_2, ПЭ:ЭА = 2:1), твердое вещество растирали с ЭА (20 мл), фильтровали раствор и концентрировали фильтрат с получением ***промежуточного соединения E*** (45 мг, 172,36 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,69 (м, 1H), 7,58 - 7,53 (м, 1H), 7,45 - 7,41 (м, 1H), 7,35 - 7,29 (м, 1H), 4,41 - 4,29 (м, 2H), 4,29 - 4,17 (м, 2H), 4,01 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H) м.д.

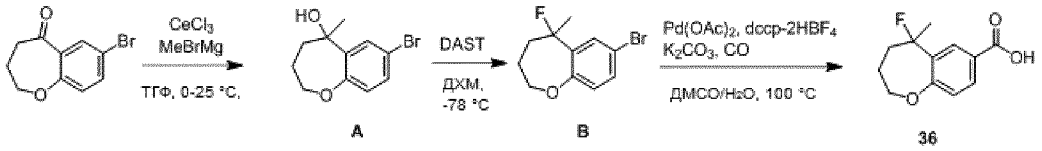
Стадия 6: Получение 3-(3-фтор-4-гидроситетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 35)



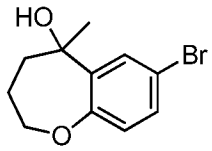
35

К раствору ***промежуточного соединения E*** (45 мг, 172,36 мкмоль) в ДМСО (0,5 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (10,55 мг, 17,24 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (3,87 мг, 17,24 мкмоль), K_2CO_3 (35,73 мг, 258,53 мкмоль) и H_2O (6,21 мг, 344,71 мкмоль, 6,21 мкл). Полученную суспензию несколько раз дегазировали под вакуумом и продували CO. Перемешивали смесь в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) при 100 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (10 мл), экстрагировали раствор МТБЭ (10 мл * 2). Затем доводили водную фазу до pH = 3 с помощью раствора HCl, экстрагировали раствор ЭА (10 мл * 3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения 35*** (38 мг, 167,99 мкмоль) в виде желтого маслянистого вещества.

Промежуточное соединение 36: Получение 5-фтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 7-бром-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ола (промежуточное соединение A)

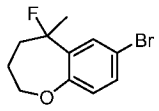


2

К раствору 7-бром-3,4-дигидробензо[b]оксепин-5(2H)-она (800 мг, 3,32 ммоль) и $CeCl_3$ (408,95 мг, 1,66 ммоль, 104,32 мкл) в ТГФ (8 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 3,32 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 0 °C в течение 1 часа, затем оставляли нагреваться до 25 °C и перемешивали еще 2 часа. Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (8 мл), затем экстрагировали ЭА (8 мл * 3). Объединенный органический слой концентрировали с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 1:0 до 1:1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения А*** (340 мг, 1,19 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,71 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,30 - 7,27 (м, 1H), 6,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,26 - 4,08 (м, 1H), 3,85 - 3,71 (м, 1H), 2,30 (с, 1H), 2,19 - 2,05 (м, 1H), 2,03 - 1,85 (м, 3H), 1,60 (с, 3H) м.д.

Стадия 2: Получение 7-бром-5-фтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепина (промежуточное соединение В)

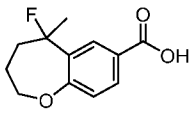


В

К раствору ***промежуточного соединения А*** (340 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DAST (1,07 г, 6,61 ммоль, 873,54 мкл) при -78 °C. Перемешивали смесь при -78 °C в течение 2 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) при 0 °C и экстрагировали ЭА (5 мл *3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения В*** (340 мг, 1,06 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,64 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 4,45 - 4,34 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 2,23 - 2,11 (м, 2H), 2,05 - 1,80 (м, 2H), 1,76 - 1,63 (м, 3H) м.д.

Стадия 3: Получение 5-фтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 36)



36

В смесь ***промежуточного соединения В*** (340 мг, 1,31 ммоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (80,34 мг, 131,22 мкмоль) и K_2CO_3 (272,02 мг, 1,97 ммоль) в ДМСО (3 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (14,73 мг, 65,61 мкмоль). Несколько раз

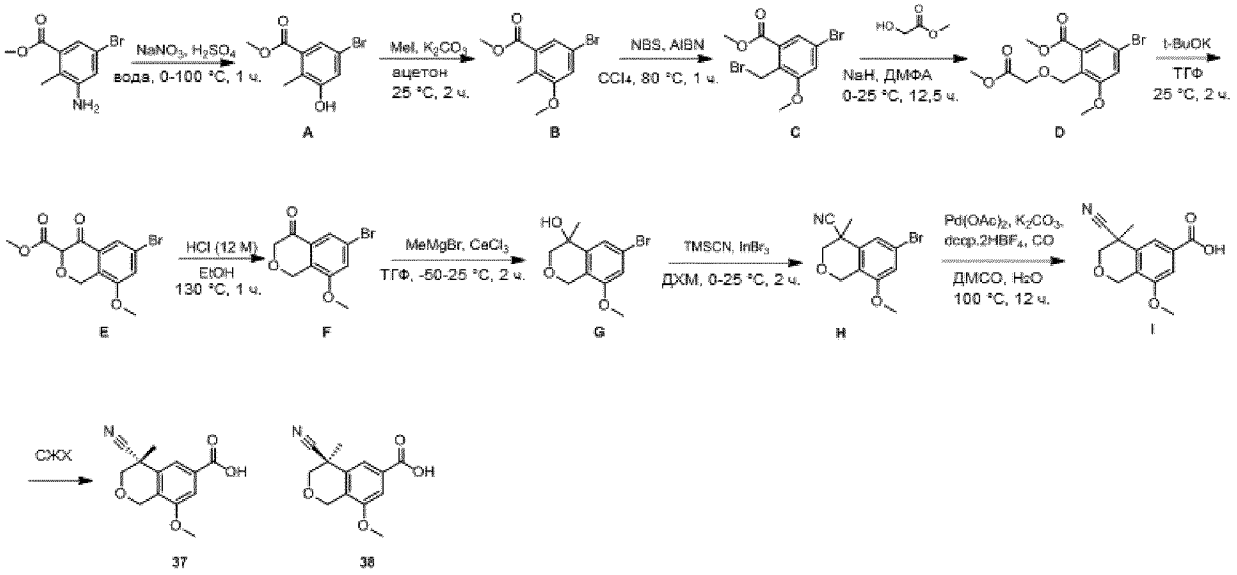
дегазировали суспензию под вакуумом и продували CO из баллона. Затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (3 мл), затем экстрагировали ЭА (5 мл *3). Объединенный органический слой концентрировали с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% FA). Лиофилизировали элюент с получением неочищенного продукта. Разделяли неочищенный продукт с помощью СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-ETOH]; B%: 25% - 25%, 2,9 мин; 80 минмин). В результате получали ***промежуточное соединение 36*** (67 мг, 295,73 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 225,1.

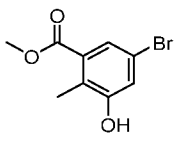
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,31 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 4,51 - 4,37 (м, 1H), 3,76 - 3,63 (м, 1H), 2,30 - 2,14 (м, 2H), 2,13 - 1,86 (м, 2H), 1,79 - 1,66 (м, 3H) м.д.

Хиральная СЖХ: AD-3-MeOH (ДЭА)-5-40-3мл-35T.lcm; Rt = 0,918 /0,990 мин.

Промежуточные соединения 37 и 38: Получение (S)-4-циано-8-метокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты и (R)-4-циано-8-метокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение метил-5-бром-3-гидрокси-2-метилбензоата (промежуточное соединение A)



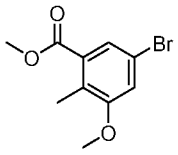
A

К раствору метил-3-амино-5-бром-2-метилбензоата (40 г, 163,88 ммоль) в 10% H_2SO_4 (400 мл) по каплям добавляли раствор $NaNO_3$ (13,93 г, 163,88 ммоль) в воде (80 мл) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа и добавляли 50% раствор H_2SO_4 (400 мл) в воде (400 мл), и затем нагревали полученную смесь при 100 °C в течение 1 часа. За ночь из смеси в осадок выпало некоторое количество твердого вещества при 25 °C. Фильтровали смесь. Осадок на фильтре разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ЭА (200 мл *2). Объединенный органический слой

сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением ***промежуточного соединения A*** (50 г, неочищенное) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 245,0.

Стадия 2: Получение метил-5-бром-3-метокси-2-метилбензоата (промежуточное соединение B)



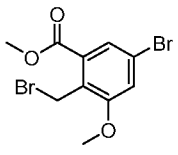
B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (50 г, 204,02 ммоль) в ацетоне (500 мл) добавляли K_2CO_3 (140,99 г, 1,02 моль) и MeI (144,79 г, 1,02 моль). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат для удаления ацетона. Затем разбавляли остаток насыщенным раствором NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали ЭА (300 мл *2). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1) с получением ***промежуточного соединения B*** (27,3 г, 93,78 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{71}BrM+H]^+$ = 259,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,55 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,37 (с, 3H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-5-бром-2-(бромметил)-3-метоксибензоата (промежуточное соединение C)

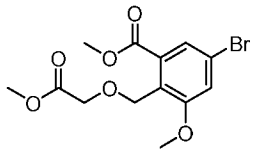


C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (27,3 г, 105,37 ммоль) в CCl_4 (273 мл) добавляли NBS (18,75 г, 105,37 ммоль) и AIBN (1,73 г, 10,54 ммоль). Перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 часа. Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат водой (200 мл). Экстрагировали смесь ДХМ (200 мл *2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 1/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения C*** (32,8 г, 95,10 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,67 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,93 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение метил-5-бром-3-метокси-2-[(2-метокси-2-оксоэтокси)метил]бензоата (промежуточное соединение D)

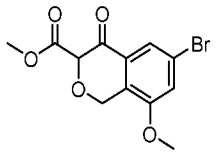


D

К смеси метил-2-гидроксиацетата (17,48 г, 194,09 ммоль) в ДМФА (310 мл) добавляли NaH (7,76 г, 194,09 ммоль, чистота 60%) при 0 °C в атмосфере N_2 и перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут. Затем медленно добавляли ***промежуточное соединение C*** (32,8 г, 97,04 ммоль), растворенное в ДМФА (40 мл), при 0 °C и перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (1 л) и экстрагировали EtOAc (1 л *2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1 л *2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения D*** (24 г, 69,13 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,43 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,64 (с, 3H) м.д.

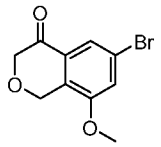
Стадия 5: Получение метил-6-бром-8-метокси-4-оксоизохроман-3-карбоксилата (промежуточное соединение E)



E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (5 г, 14,40 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли t-BuOK (3,23 г, 28,81 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (500 мл) и экстрагировали ЭА (500 мл *2). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением ***промежуточного соединения E*** (3,2 г, 10,15 ммоль) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: Получение 6-бром-8-метоксиизохроман-4-она (промежуточное соединение F)

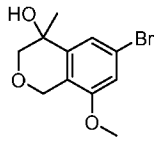


F

К раствору ***промежуточного соединения E*** (3,2 г, 10,15 ммоль) в EtOH (32 мл) добавляли HCl (12 М, 64 мл). Перемешивали смесь при 130 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (200 мл) и фильтровали. Сушили осадок на фильтре под вакуумом с получением ***промежуточного соединения F*** (2,4 г, 9,34 ммоль) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,57 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,88 (с, 3H) м.д.

Стадия 7: Получение 6-бром-8-метокси-4-метилизохроман-4-ола (промежуточное соединение G)

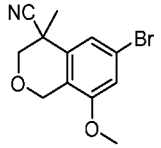


G

К смеси ***промежуточного соединения F*** (2,4 г, 9,34 ммоль) и $CeCl_3$ (1,15 г, 4,67 ммоль) в ТГФ (24 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 М, 15,56 мл) при -50 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Гасили смесь водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл *2). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения G*** (1,8 г, 6,59 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,29 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,59 - 4,46 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,60 - 3,58 (м, 1H), 3,47 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H) м.д.

Стадия 8: Получение 6-бром-8-метокси-4-метилизохроман-4-карбонитрила (промежуточное соединение H)



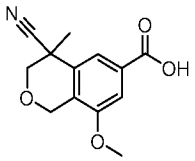
H

К раствору ***промежуточного соединения G*** (1,3 г, 4,76 ммоль) в ДХМ (13 мл) добавляли TMSCN (1,42 г, 14,28 ммоль) и трибромид индия (337,50 мг, 951,95 мкмоль) при 0 °C. Перемешивали смесь

при 25 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл *2). Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения H*** (620 мг, 2,20 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,40 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,19 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,69 - 4,54 (м, 2H), 4,12 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H) м.д.

Стадия 9: Получение 4-циано-8-метокси-4-метилизохроман-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение I)

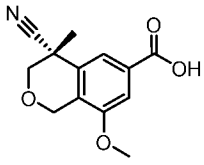


I

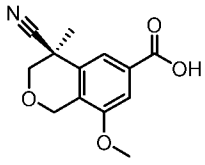
К раствору ***промежуточного соединения H*** (620 мг, 2,20 ммоль) в ДМСО (6 мл) и H_2O (198,00 мг, 10,99 ммоль) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (134,55 мг, 219,75 мкмоль), K_2CO_3 (455,58 мг, 3,30 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (49,34 мг, 219,75 мкмоль), 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Разбавляли смесь водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл *2). Отбрасывали органический слой. Водную фазу доводили до pH = 2 с помощью 1 н. HCl, и образовалось некоторое количество твердого вещества. Фильтровали смесь и сушили осадок на фильтре под вакуумом с получением ***промежуточного соединения I*** (330 мг, 1,33 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,71 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 4,79 - 4,67 (м, 2H), 4,14 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H) м.д.

Стадия 10: Получение трет-бутил-8-((2-оксо-2-((4-(3-(пиридин-4-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)этил)карбамоил)-2,3-дигидробензо[f][1,4]тиазепин-4(5H)-карбоксилат-1,1-диоксида (промежуточные соединения 37 и 38)



37



38

Смесь ***промежуточного соединения I*** (450 мг, 1,82 ммоль) в MeOH (5 мл) разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH_3•H_2O MEOH]; B%: 25%-25%, 2,1 мин; 69 минмин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения 37*** (140 мг, 528,07 мкмоль) в виде грязно-белого твердого вещества и ***промежуточного соединения 38*** (180 мг, 652,67 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 37:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 248,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,70 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,78 - 4,67 (м, 2H), 4,14 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,83 - 3,81 (м, 1H), 1,64 (с, 3H) м.д.

Хиральная СЖХ: IC-3_5CM_MEOH (ДЭА)_5_40_3МЛ_T35.M; Rt = 1,089 мин.

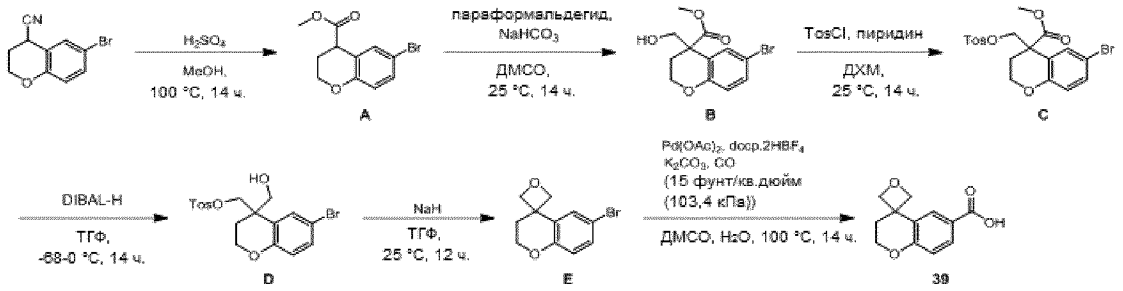
Промежуточное соединение 38:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 248,1.

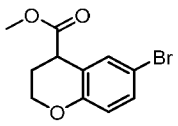
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,68 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,77 - 4,65 (м, 2H), 4,12 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,83 - 3,80 (м, 1H), 1,63 (с, 3H) м.д.

Хиральная СЖХ: IC-3_5CM_MEOH (ДЭА)_5_40_3МЛ_T35.M; Rt = 1,192 мин.

Промежуточное соединение 39: Получение спиро[хроман-4,3'-оксетан]-6-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение промежуточного 2-метил-6-бромхроман-4-карбоксилата (промежуточное соединение A)



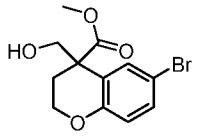
A

К раствору 6-бромхроман-4-карбонитрила (полученного способом, описанным в FG-A2875) (2 г, 8,40 ммоль) в MeOH (48 мл) добавляли H_2SO_4 (21,02 г, 210,01 ммоль, чистота 98%). Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 14 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления MeOH и затем доводили до pH = 6 водным раствором Na_2CO_3, экстрагировали ЭА (150 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1), концентрировали требуемую фракцию при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения A*** (1,5 г, 4,98 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ = 271,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,39 - 7,26 (м, 2H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,25 - 4,20 (м, 1H), 4,09 - 4,03 (м, 1H), 3,95 - 3,92 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,23 - 2,13 (м, 1H), 2,11 - 1,98 (м, 1H) м.д.

Стадия 2: Получение метил-6-бром-4-(гидроксиметил)хроман-4-карбоксилата (промежуточное соединение B)



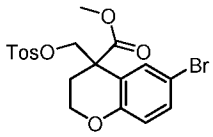
B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (1,5 г, 5,53 ммоль) и $NaHCO_3$ (46,48 мг, 553,29 мкмоль) в ДМСО (15 мл) добавляли параформальдегид (199,25 мг, 6,64 ммоль) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 14 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл), экстрагировали ЭА (100 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (300 мл *2), затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 1:0 до 2:1), концентрировали требуемую фракцию при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения B*** (1,55 г, 4,07 ммоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 301,0.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,57 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,31 - 7,29 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,30 - 5,27 (м, 1H), 4,25 - 4,20 (м, 1H), 4,09 - 4,03 (м, 1H), 3,94 - 3,90 (м, 1H), 3,69 - 3,62 (м, 4H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,03 - 1,94 (м, 2H) м.д.

Стадия 3: Получение метил-6-бром-4-((тозилокси)метил)хроман-4-карбоксилата (промежуточное соединение C)



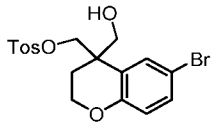
C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (1,3 г, 4,32 ммоль) и пиридина (2,05 г, 25,90 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TosCl (2,47 г, 12,95 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 14 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (60 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 1:0 до 3:1), концентрировали требуемую фракцию при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения C*** (1,25 г, 2,35 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,75 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,36 - 7,32 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,34 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,18 - 4,04 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,34 - 2,26 (м, 1H), 2,03 - 1,92 (м, 1H) м.д.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H_2O]^+$ = 472,0.

Стадия 4: Получение (6-бром-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение D)

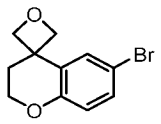


D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (800 мг, 1,76 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 5,27 мл) при -68 °C, затем перемешивали раствор при -68 °C в течение 10 минут, затем удаляли основание сухой лед-EtOH и оставляли раствор достигать 0 °C на 1 час, затем перемешивали раствор при 0 °C в течение 20 минут. Гасили реакционную смесь 1 н. раствором HCl (4 мл), затем разбавляли водой (40 мл), экстрагировали ЭА (40 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1), концентрировали требуемую фракцию при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения D*** (650 мг, 1,37 ммоль, выход 77,92%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H_2O]^+$ = 444,0.

Стадия 5: Получение 6-бромспиро[хроман-4,3'-оксетана] (промежуточное соединение E)

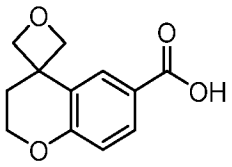


E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (450 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли NaH (126,36 мг, 3,16 ммоль, чистота 60%). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл), экстрагировали ЭА (100 мл * 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 2/1, Rf = 0,6), концентрировали требуемую фракцию при пониженном давлении с получением ***промежуточного соединения E*** (140 мг, 460,87 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,90 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 1H), 6,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,10 - 4,04 (м, 2H), 2,28 - 2,22 (м, 2H) м.д.

Стадия 6: Получение спиро[хроман-4,3'-оксетан]-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 39)



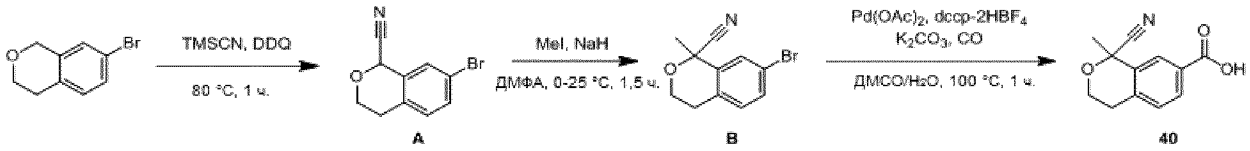
39

Смесь ***промежуточного соединения E*** (140 мг, 548,79 мкмоль), дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (33,60 мг, 54,88 мкмоль), K_2CO_3 (113,77 мг, 823,18 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (12,32 мг, 54,88 мкмоль) и H_2O (19,78 мг, 1,10 ммоль) в ДМСО (3 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 14 часов в атмосфере CO. Фильтровали реакционную смесь для удаления черного твердого вещества и затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ЭА (20 мл *2). Отбрасывали органический слой, а водную фазу доводили до pH = 6 водным раствором HCl, экстрагировали ЭА (30 мл * 3), затем сушили объединенный органический слой над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% FA), затем концентрировали раствор при пониженном давлении для удаления MeCN и затем лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения 39*** (50 мг, 215,24 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

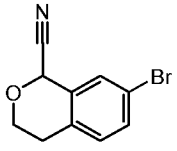
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 221,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,13 - 12,37 (м, 1H), 8,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 - 7,72 (м, 1H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,59 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,17 - 4,11 (м, 2H), 2,31 - 2,27 (м, 2H) м.д.

Промежуточное соединение 40: Получение 1-циано-1-метилизохроман-7-карбоновой кислоты



Стадия 1: Получение 7-бромизохроман-1-карбонитрила (промежуточное соединение A)

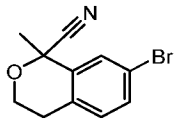


A

К смеси DDQ (511,39 мг, 2,25 ммоль) в TMSCN (558,72 мг, 5,63 ммоль) добавляли 7-бромизохроман (400 мг, 1,88 ммоль) в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 80 °C в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (50 мл) и затем промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл*3), насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = от 30/1 до 5/1) и концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (300 мг, 1,26 ммоль) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Получение 7-бром-1-метилизохроман-1-карбонитрила (промежуточное соединение B)

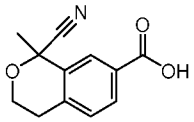


B

К смеси промежуточного соединения ***A*** (160 мг, 672,04 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (53,76 мг, 1,34 ммоль, чистота 60%) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 30 минут и затем добавляли CH_3I (476,94 мг, 3,36 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (20,0 мл*3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали фильтрат досуха. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, ПЭ/ЭА = от 30/1 до 2/1) и концентрировали с получением промежуточного соединения ***B*** (120 мг, 475,99 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,45 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,40 (м, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,25 - 4,20 (м, 1H), 4,07 - 4,01 (м, 1H), 3,06 - 2,99 (м, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 1,91 (с, 3H) м.д.

Стадия 3: Получение 1-циано-1-метилизохроман-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 40)

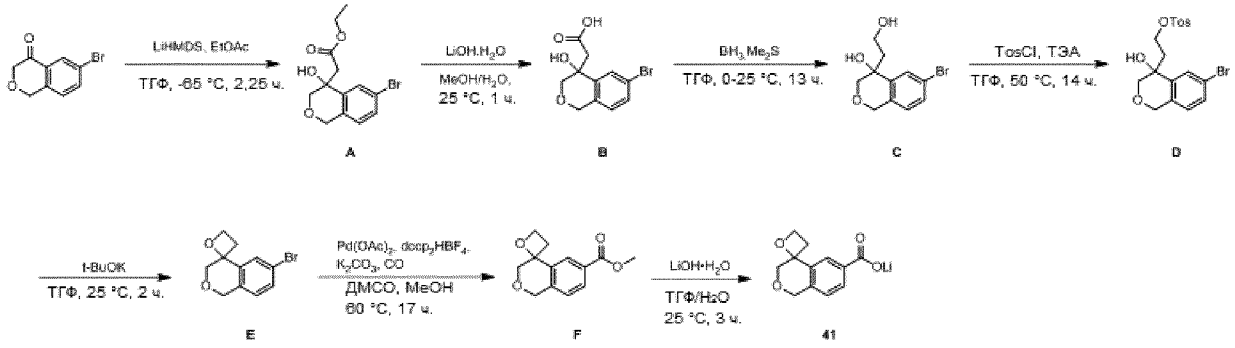


40

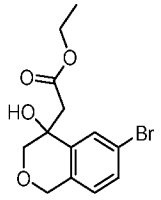
Смесь ***промежуточного соединения B*** (130 мг, 515,65 мкмоль), H_2O (46,46 мг, 2,58 ммоль), K_2CO_3 (106,90 мг, 773,48 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (5,79 мг, 25,78 мкмоль) и дитетрафторбората дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (31,57 мг, 51,57 мкмоль) в ДМСО (2 мл) 3 раза дегазировали и продували CO, и затем перемешивали смесь при 100 °C в течение 1 часа в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Выливали смесь в воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (20,0 мл*2), отбрасывали объединенные органические слои. Водный слой доводили до pH 5 с помощью 1 M HCl и затем экстрагировали ЭА (20,0 мл*2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали фильтрат досуха с получением ***промежуточного соединения 40*** (90 мг, 397,75 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,06 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,02 - 7,99 (м, 1H), 7,29 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,28 - 4,24 (м, 1H), 4,14 - 4,07 (м, 1H), 3,22 - 3,13 (м, 1H), 2,81 - 2,76 (м, 1H), 1,97 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение 41: Получение спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксилата лития



Стадия 1: Получение этил-2-(6-бром-4-гидроксиизохроман-4-ил)ацетата (промежуточное соединение A)

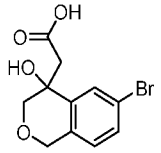


A

К раствору этилацетата (620,86 мг, 7,05 ммоль, 689,84 мкл) в ТГФ (1 мл) добавляли LiHMDS (1 М, 6,61 мл) при -65 °C в атмосфере N_2. Перемешивали смесь при -65 °C в течение 15 минут. Добавляли раствор 6-бромизохроман-4-она (полученного способом, описанным для промежуточного соединения 10B) (1 г, 4,40 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -65 °C. Перемешивали смесь при -65 °C в течение 2 часов. Гасили реакционную смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (40 г флэш-колонка с силикагелем, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения A*** (1 г, 3,17 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,67 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,41 - 7,39 (м, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,73 - 4,56 (м, 2H), 4,06 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 4,02 - 3,93 (м, 2H), 3,52 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,83 - 2,74 (м, 1H), 2,69 - 2,59 (м, 1H), 1,11 - 1,07 (м, 3H) м.д.

Стадия 2: Получение 2-(6-бром-4-гидроксиизохроман-4-ил)уксусной кислоты (промежуточное соединение B)

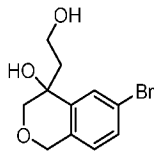


B

$LiOH·H_2O$ (266,30 мг, 6,35 ммоль) в смеси ТГФ (5 мл), H_2O (2,5 мл) и MeOH (2,5 мл) добавляли к ***промежуточному соединению A*** (1 г, 3,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 1 часа. Выливали реакционную смесь в воду (50 мл) и доводили до pH = 4 с помощью 1 М водного раствора HCl. Экстрагировали смесь ЭА (50 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения B*** (900 мг, 2,82 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,69 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,38 (м, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,57 (м, 2H), 4,09 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,50 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,68 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 2,53 (шир. с, 1H) м.д.

Стадия 3: Получение 6-бром-4-(2-гидроксиэтил)изохроман-4-ола (промежуточное соединение C)

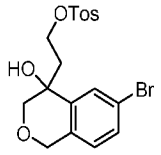


C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (900 мг, 3,13 ммоль) в ТГФ (9 мл) добавляли BH_3-Me_2S (10 М, 1,25 мл) при 0 °C в атмосфере N_2. Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 13 часов. Выливали реакционную смесь в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (40 г флэш-колонка с силикагелем, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения C*** (850 мг, 2,80 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7,63 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,38 (м, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,71 - 4,56 (м, 2H), 4,43 - 4,40 (м, 1H), 3,85 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,55 - 3,42 (м, 3H), 1,92 - 1,88 (м, 2H) м.д.

Стадия 4: Получение 2-(6-бром-4-гидроксиизохроман-4-ил)этил-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение D)



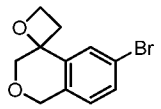
D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (850 мг, 3,11 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли Et_3N (629,84 мг, 6,22 ммоль, 866,35 мкл) и TosCl (652,66 мг, 3,42 ммоль) при 0 °C. Перемешивали

реакционную смесь при 50 °C в течение 14 часов. Выливали реакционную смесь в воду (50 мл) и экстрагировали ЭА (50 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения D*** (1,3 г, неочищенное) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{81}BrM+H_2O]^+$ = 446,0

Стадия 5: Получение 6-бромспиро[изохроман-4,2'-оксетана] (промежуточное соединение E)

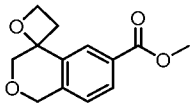


E

К раствору ***промежуточного соединения D*** (1,3 г, 3,04 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли *t*-BuOK (1,02 г, 9,13 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в воду (200 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл*2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (40 г флэш-колонка с силикагелем, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 50 мл/мин). Концентрировали элюент с получением ***промежуточного соединения E*** (600 мг, 2,00 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,05 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 - 7,46 (м, 1H), 7,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,68 - 4,52 (м, 4H), 4,06 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,90 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,85 - 2,82 (м, 1H), 2,69 - 2,57 (м, 1H) м.д.

Стадия 6: Получение метилспиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксилата (промежуточное соединение F)



F

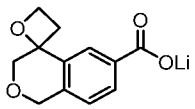
К раствору ***промежуточного соединения E*** (300 мг, 1,18 ммоль) в ДМСО (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (13,20 мг, 58,80 мкмоль), K_2CO_3 (243,79 мг, 1,76 ммоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (72,00 мг, 117,60 мкмоль). Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 17 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Выливали реакционную смесь в воду (30 мл) и экстрагировали ЭА (10 мл*3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (20 г флэш-колонка с силикагелем, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин). Концентрировали элюент с получением

промежуточного соединения F (230 мг, 972,05 мкмоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 235,1

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,44 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,85 (м, 1H), 7,22 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,78 - 4,69 (м, 2H), 4,65 - 4,61 (м, 2H), 4,14 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,92 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,87 - 2,82 (м, 1H), 2,72 - 2,67 (м, 1H) м.д.

Стадия 7: Получение спиро[изохроман-4,2'-оксетан]-6-карбоксилата лития (промежуточное соединение 41)

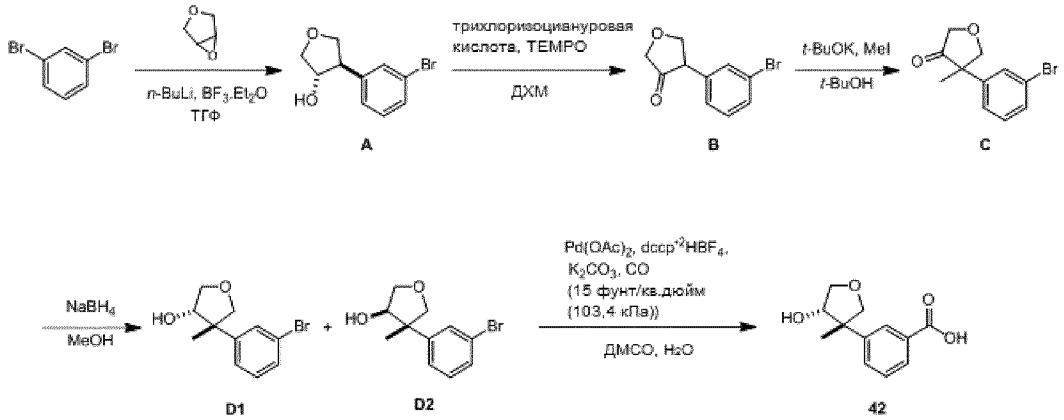


41

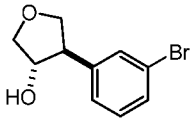
$LiOH·H_2O$ (71,66 мг, 1,71 ммоль) в H_2O (0,5 мл) добавляли в раствор ***промежуточного соединения F*** (200 мг, 853,80 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 3 часов. Выливали смесь в 40 мл деионизированной воды и лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения 41*** (180 мг, 801,01 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 8,41 (с, 1H), 7,79 - 7,77 (м, 1H), 6,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,53 (м, 4H), 4,06 - 3,92 (м, 2H), 2,84 - 2,81 (м, 1H), 2,66 - 2,61 (м, 1H) м.д.

Промежуточное соединение 42: Получение 3-((транс)-4-гидрокси-3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты



Стадия 1: Получение 4-(3-бромфенил)тетрагидрофуран-3-ола (промежуточное соединение A)

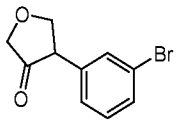


A

К раствору 1,3-дибромбензола (20 г, 84,78 ммоль, 10,20 мл) в ТГФ (200 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 M, 33,91 мл) при -70 °C, перемешивали смесь при -70 °C в течение 30 минут, затем к полученному раствору добавляли 3,6-диоксабицикло[3,1,0]гексан (3,65 г, 42,39 ммоль) и $BF_3.Et_2O$ (12,03 г, 84,78 ммоль, 10,46 мл) при -70 °C. Перемешивали смесь при -70 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в NH_4Cl (300 мл), экстрагировали раствор ЭА (300 мл*3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (30 мл*3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения A*** (3,8 г, 15,29 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM-18+H]^+$ = 225,1.

Стадия 2: Получение 4-(3-бромфенил)тетрагидрофуран-3-она (промежуточное соединение B)

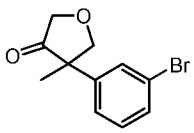


B

К раствору ***промежуточного соединения A*** (3,8 г, 15,63 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли трихлоризоциануровую кислоту (3,63 г, 15,63 ммоль) и TEMPO (24,58 мг, 156,32 мкмоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 30 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в воду (200 мл), экстрагировали раствор ДХМ (100 мл*3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (100 мл*3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения B*** (3,7 г, 15,35 ммоль) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,36 - 7,32 (м, 2H), 7,18 (с, 2H), 4,58 - 4,54 (м, 1H), 4,19 - 4,15 (м, 1H), 4,10 - 4,06 (м, 1H), 3,98 - 3,94 (м, 1H), 3,60 - 3,56 (м, 1H) м.д.

Стадия 3: Получение 4-(3-бромфенил)-4-метилтетрагидрофуран-3-она (промежуточное соединение C)



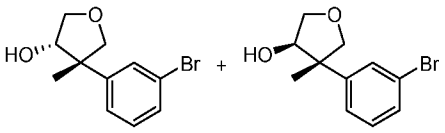
C

К раствору ***промежуточного соединения B*** (2,5 г, 10,37 ммоль) в *t*-BuOH (13 мл) добавляли *t*-BuOK (1,22 г, 10,89 ммоль). Перемешивали смесь при 30 °C в течение 30 минут, затем добавляли MeI (2,94 г, 20,74 ммоль, 1,29 мл) при 0 °C. Перемешивали полученный раствор при 30 °C в течение

3 часов. Выливали реакционную смесь в воду (40 мл), экстрагировали раствор ЭА (40 мл*3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили раствор над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (20 мл*3), объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения C*** (340 мг, 1,33 ммоль) в виде коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,60 - 7,59 (м, 1H), 7,46 - 7,36 (м, 2H), 7,33 - 7,22 (м, 1H), 4,54 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,17 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 1,47 (с, 3H) м.д.

Стадия 4: Получение (цис)-4-(3-бромфенил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола и (транс)-4-(3-бромфенил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ола (промежуточные соединения D1 и D2)



D1 **D2**

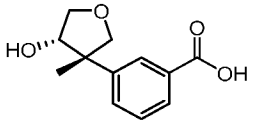
К раствору ***промежуточного соединения C*** (340 мг, 1,33 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли $NaBH_4$ (100,84 мг, 2,67 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при 30 °C в течение 2 часов. Выливали реакционную смесь в воду (10 мл), экстрагировали раствор ЭА (10 мл*3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 30%-54%, 12 мин) и лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения D1*** (90 мг, 350,03 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества и ***промежуточного соединения D2*** (80 мг, 311,13 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[^{79}BrM-18+H]^+$ = 239,0.

Промежуточное соединение D1: ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,41 - 7,40 (м, 1H), 7,37 - 7,35 (м, 1H), 7,29 - 7,18 (м, 2H), 4,36 - 4,17 (м, 3H), 3,94 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,80 - 3,80 (м, 1H), 1,29 (с, 3H) м.д.

Промежуточное соединение D2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,58 - 7,57 (м, 1H), 7,38 - 7,36 (м, 2H), 7,28 - 7,15 (м, 1H), 4,33 - 4,32 (м, 1H), 4,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,97 - 3,95 (м, 1H), 3,89 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,68 - 3,67 (м, 1H), 1,37 (с, 3H) м.д.

Стадия 5: Получение 3-((транс)-4-гидрокси-3-метилтетрагидрофуран-3-ил)бензойной кислоты (промежуточное соединение 42)

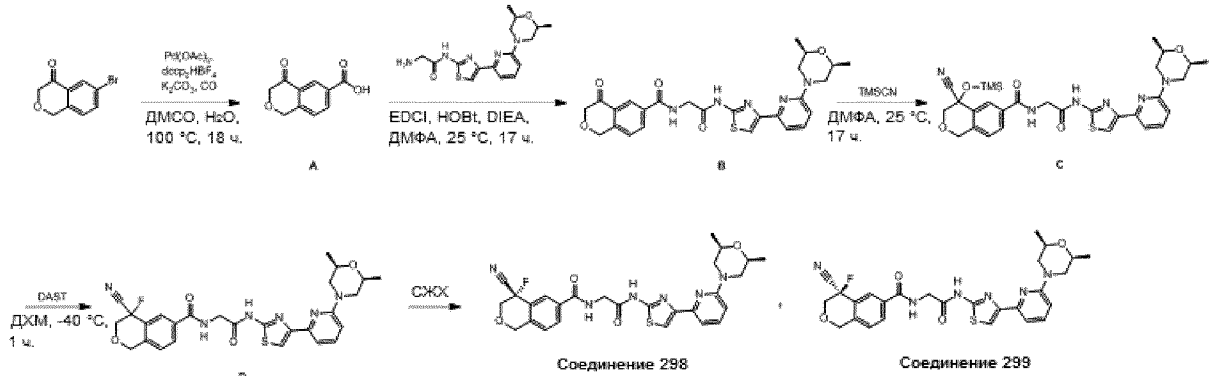


42

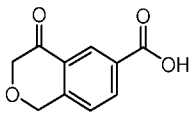
К раствору ***промежуточного соединения D1*** (90 мг, 350,03 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляли дитетрафторборат дициклогексил-(3-дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (21,43 мг, 35,00 мкмоль), $Pd(OAc)_2$ (7,86 мг, 35,00 мкмоль), K_2CO_3 (72,56 мг, 525,04 мкмоль) и H_2O (12,61 мг, 700,05 мкмоль, 12,61 мкл). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением раствора. Очищали неочищенный продукт обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие с 0,1% FA). Экстрагировали раствор ЭА (20 мл*3), объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения 42***(45 мг, 173,11 мкмоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M-18+H]^+$ = 205,3.

Пример 114. Получение (S)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамида и (R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамида (соединения 298 и 299)



Стадия 1: Получение 4-оксоизохроман-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A)



A

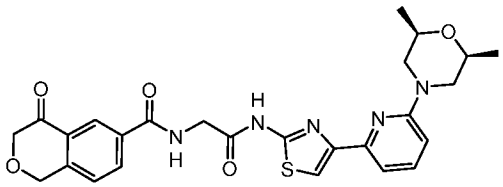
К раствору 6-бромизохроман-4-она (200 мг, 880,84 мкмоль) в ДМСО (2 мл) добавляли H_2O (0,2 мл), $Pd(OAc)_2$ (19,78 мг, 88,08 мкмоль), дитетрафторборат дициклогексил-(3- дициклогексилфосфаний-илпропил)фосфония (107,86 мг, 176,17 мкмоль) и K_2CO_3 (182,61 мг, ,32 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере CO (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)). Выливали реакционную смесь в водный раствор HCl (1 M, 20 мл) и затем экстрагировали ЭА (20 мл *3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле (20 г флэш-колонка с силикагелем, элюент: градиент 0 ~ 70% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин). Концентрировали элюент с

получением ***промежуточного соединения А*** (150 мг, 772,76 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 193,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13,31 (шир. с, 1H), 8,41 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,19 - 8,16 (м, 1H), 7,54 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,41 (с, 2H) м.д.

Стадия 2: Получение N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-оксоизохроман-6- карбоксамида (промежуточное соединение B)



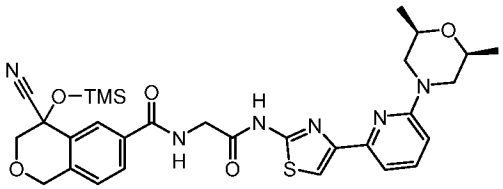
B

К раствору ***промежуточного соединения А*** (97,61 мг, 507,95 мкмоль) и 2-амино-N-[4-[6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]ацетамида (полученного способом, описанным в FG-A1656) (130 мг, 338,63 мкмоль, HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли EDCI (129,83 мг, 677,27 мкмоль), HOBt (91,51 мг, 677,27 мкмоль) и DIEA (131,30 мг, 1,02 ммоль, 176,95 мкл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 17 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл). Образовалось белое твердое вещество. Фильтровали суспензию с получением желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество растирали в 10 мл смеси ПЭ/ЭА = 5/1. Фильтровали смесь с получением ***промежуточного соединения В*** (40 мг, 72,09 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 522,2.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12,43 (с, 1H), 9,21 - 9,20 (м, 1H), 8,47 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,17 - 8,16 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 - 7,61 (м, 1H), 7,54 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,27 - 4,23 (м, 2H), 4,21 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,66 - 3,59 (м, 2H), 2,44 - 2,41 (м, 2H), 1,17 (с, 6H) м.д.

Стадия 3: Получение 4-циано-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-триметилсилилоксиизохроман-6-карбоксамида (промежуточное соединение C)



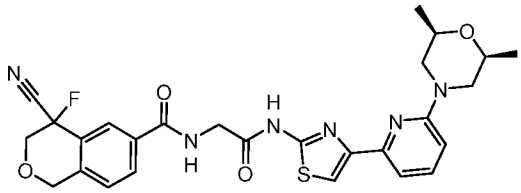
C

К раствору ***промежуточного соединения В*** (20 мг, 38,34 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли TMSCN (11,41 мг, 115,03 мкмоль, 14,39 мкл). Перемешивали реакционную смесь при 25 °C в течение 17 часов. Выливали реакционную смесь в воду (10 мл) и затем экстрагировали ЭА (10 мл *2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили

над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением ***промежуточного соединения C*** в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 621,2.

Стадия 4: Получение 4-циано-N-[2-[[4-[6-[(цис)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-пиридил]тиазол-2-ил]амино]-2-оксоэтил]-4-фторизохроман-6-карбоксамида (промежуточное соединение D)

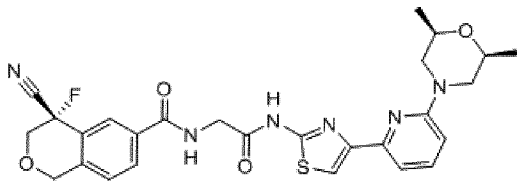


D

К раствору ***промежуточного соединения C*** (350 мг, 563,79 мкмоль) в ДХМ (17,5 мл) добавляли DAST (1,82 г, 11,28 ммоль, 1,49 мл) при -40 °C. Перемешивали реакционную смесь при -40 °C в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл *2). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; B%: 35% - 65%, 7 мин). Концентрировали элюент при пониженном давлении для удаления MeCN, затем лиофилизировали с получением ***промежуточного соединения D*** (150 мг, 272,43 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

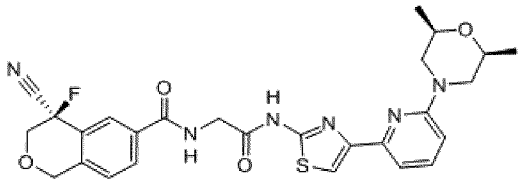
ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 551,1.

Стадия 5: Получение (S)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамида и (R)-4-циано-N-(2-((4-(6-((цис)-2,6-диметилморфолино)пиридин-2-ил)тиазол-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-4-фторизохроман-6-карбоксамида (соединения 298 и 299)



Соединение 298

+



Соединение 299

Промежуточное соединение D (0,15 г, 272,43 мкмоль) очищали методом СЖХ разделения при следующих условиях: (колонка: DAICEL CHIRALPAKAD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ ETOH]; B%: 50% - 50%, 3,3 мин). Элюированный пик 1 концентрировали и лиофилизировали с получением ***соединения* 298** (33,18 мг, 59,55 мкмоль) в виде грязно-белого

твердого вещества, а элюированный пик 2 концентрировали и лиофилизировали с получением ***соединения* 299** (32,14 мг, 57,94 мкмоль) в виде грязно-белого твердого вещества.

Соединение 298:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 551,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,45 (с, 1H), 9,34 - 9,15 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,67 - 7,58 (м, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,03 - 4,81 (м, 2H), 4,64 - 4,37 (м, 2H), 4,32 - 4,17 (м, 4H), 3,65 - 3,62 (м, 2H), 2,45 - 2,39 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,18 (с, 3H) м.д.

Хиральная СЖХ: AD-3-EtOH (ДЭА)-50-3мл-35T.lcm; Rt = 1,056 мин.

Соединение 299:

ЖХМС (ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ = 551,1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12,51 (с, 1H), 9,30 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,21 - 8,10 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,69 - 7,67 (м, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,09 - 4,88 (м, 2H), 4,67 - 4,44 (м, 2H), 4,36 - 4,27 (м, 4H), 3,73 - 3,65 (м, 2H), 2,51 - 2,45 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,24 (с, 3H) м.д.

Хиральная СЖХ: AD-3-EtOH (ДЭА)-50-3мл-35T.lcm; Rt = 1,331 мин.

Пример 115. Анализ каталитической активности АТФазы BRM и BRG-1

Каталитическую активность АТФазы BRM или BRG-1 измеряли биохимическим анализом in vitro с использованием ADP-Glo™ (Promega, V9102). Анализ киназы ADP-Glo™ проводится в два этапа после завершения реакции. Первым этапом является истощение любого неизрасходованного АТФ в реакции. Второй этап заключается в преобразовании продукта реакции АДФ в АТФ, который будет использоваться люциферазой для генерации люминесценции и детектируется люминесцентным ридером, таким как Envision.

Реакционная смесь для анализа (10 мкл) содержит 30 нМ BRM или BRG-1, 20 нМ ДНК спермы лосося (от Invitrogen, UltraPure™ Salmon Sperm DNA Solution, кат. № 15632011) и 400 мкМ АТФ в буфере для анализа АТФазы, который содержит 20 мМ Tris, pH 8, 20 мМ $MgCl_2$, 50 мМ NaCl, 0,1% Tween-20 и 1 мМ свежего DTT (Pierce™ DTT (дитиотреитол), кат. № 20290). Реакцию инициируют добавлением 2,5 мкл раствора АТФазы к 2,5 мкл раствора АТФ/ДНК на малообъемном белом планшете Proxiplate-384 plus (PerkinElmer, кат. № 6008280) и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем после добавления 5 мкл реагента ADP-Glo™, поставляемого в наборе, инкубируют реакционную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляют 10 мкл реагента для обнаружения киназ, входящего в набор, для превращения АДФ в АТФ, и инкубируют реакционную смесь при комнатной температуре в течение 60 минут. Наконец, выполняют измерение люминесценции с помощью люминометра для чтения планшетов, такого как Envision.

BRM и BRG-1 были синтезированы из линий клеток насекомых High Five с чистотой более 90%. Данные IP_{50} для указанных ниже соединений из анализа каталитической активности АТФазы, описанного в настоящем документе, представлены в таблице 11.

Таблица 11. Каталитическая активность АТФазы

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
2	++++	>90	+++	>70
13	++++	>95	++++	>95
14	++++	>95	+++	>80
15	++	>50	+	>40
16	+++	>70	+	<30
17	+++	>90	+	>60
18	++++	>95	++++	>95
19	+++	>90	++	>70
20	+++	>60	+	<30
21	+++	>80	++	>70
22	++++	>95	+++	>80
23	+++	>90	+++	>80
24	+++	>90	++	>60
25	++++	>90	+++	>80
26	++++	>90	+++	>90
27	++++	>95	+++	>80
28	+++	>80	++	>50
29	+++	>90	+++	>80
30	+++	>90	++	>50
31	+++	>90	++	>70
32	+++	>95	+++	>80
33	+	>70	+	>80
39	+++	>95	++	>90
40	++++	>90	+++	>70
45	++++	>95	++	>80
46	+++	>95	++	>60
47	+++	>95	++	>90
48	+++	>95	+++	>80
49	+++	>80	+	>60
50	+++	>90	++	>70
51	+++	>80	+	>50
52	+++	>80	++	>70
53	+++	>90	++	>70
54	++	>80	++	>50
55	+++	>90	+	>60
56	+++	>90	++	>70
57	++++	>95	+++	>80

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
58	+++	>80	++	>60
59	++++	>95	+++	>80
60	++++	>95	+++	>80
61	+++	>90	++	>60
62	++	>80	+	>40
63	++	>80	+	>60
64	+++	>95	++	>80
65	+++	>90	+++	>95
66	++++	>95	+++	>90
67	++	>70	++	>40
68	+++	>95	+++	>90
69	+++	>70	+	>30
70	+++	>95	+	>50
71	++	>70	+	>30
72	+++	>80	+	>50
73	++++	>95	+++	>80
74	++++	>80	+++	>60
75	+++	>80	+	<30
76	++++	>95	++++	>80
77	+++	>90	+++	>80
78	+++	>80	++	>40
79	+++	>70	+++	>50
80	++	>90	+++	>80
81	+++	>90	+++	>70
82	+++	>95	+++	>90
83	++	>90	+	>50
84	+++	>95	++	>90
85	+	>80	+	>60
86	+	>80	++	>60
87	+++	>80	+	<30
88	+++	>50	+	>30
89	++	>80	+	>30
90	++	>60	+	<30
91	++	>50	+	>30
92	++++	>95	+++	>95
93	++++	>95	+++	>90
94	++++	>95	++++	>95
95	++++	>95	+++	>90

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
96	+++	>95	++	>90
97	+++	>90	++	>70
98	+++	>95	++	>70
99	++++	>95	+++	>90
100	++++	>95	++++	>95
101	+++	>90	++	>70
102	++++	>95	+++	>80
103	++++	>95	++++	>95
104	+++	>90	++	>70
105	++++	>95	++++	>90
106	++	>80	++	>30
107	+++	>90	+++	>70
108	+++	>95	++	>80
109	++	>80	++	>50
110	++++	>95	+++	>80
111	+++	>90	+	>40
112	+++	>80	+++	>50
113	+++	>80	+++	>50
114	++++	>90	+++	>95
115	++++	>95	++++	>95
116	+++	>80	++	>40
117	++++	>95	+++	>80
118	+++	>70	+	<30
119	++++	>95	+++	>80
121	+++	>95	++	>80
122	++++	>95	++++	>95
123	++++	>95	+++	>80
124	+++	>90	++	>70
125	++++	>95	+++	>80
126	+++	>80	++	>60
127	++++	>95	+++	>90
128	++++	>95	++++	>95
129	++++	>95	++++	>95
130	+++	>60	+	<30
131	++++	>95	+++	>70
132	+++	>80	+	>50
133	+++	>95	++	>70
134	+++	>80	++	>60

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
136	+++	>90	++	>70
138	+++	>90	+	>50
139	+++	>95	++	>70
140	+++	>95	+	>50
141	+++	>80	+	>60
142	++++	>95	+++	>80
143	+++	>80	+	>60
144	+++	>95	+++	>80
145	+++	>90	++	>60
146	+++	>70	+	>30
147	+++	>90	++	>80
148	+++	>70	+	>30
149	+++	>95	++	>70
150	++++	>95	+++	>90
151	++++	>95	+++	>95
152	++++	>95	++++	>95
153	++++	>95	++++	>95
154	+++	>90	++	>60
155	+++	>90	++	>60
156	+++	>80	+	>30
157	+++	>70	+	>30
159	++++	>95	++++	>95
160	+++	>80	+	<30
161	++++	>95	+++	>80
162	+++	>70	+	>40
163	++++	>90	++	>40
164	+++	>60	+	<30
165	+++	>90	+	<40
166	+++	>95	+	>50
167	+++	>95	+	>50
168	+++	>90	+	>50
169	+++	>80	+	>50
170	++++	>95	++++	>95
171	+++	>80	++	>70
172	++++	>95	++++	>95
173	+++	>95	+++	>80
174	+++	>80	++	>50
175	+++	>90	++	>60

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
176	+++	>95	+++	>80
177	++++	>95	+++	>90
178	+++	>80	+	>50
179	+++	>80	+	>50
180	+++	>90	++	>60
181	+++	>90	++	>70
182	++++	>95	+++	>90
183	+++	>90	++	>70
184	+++	>90	++	>80
185	+++	>95	++	>80
186	++++	>95	++	>70
187	++++	>95	+++	>70
188	+++	>90	++	>50
189	+++	>90	++	>50
190	+++	>90	+++	>70
191	+++	>90	+++	>80
192	+++	>90	++	>60
195	+++	>95	++	>70
196	+++	>90	++	>60
197	++	>60	+	<30
198	++++	>95	+++	>95
199	++++	>95	++++	>95
200	++++	>95	+++	>80
201	++++	>95	+++	>90
202	+++	>90	++	>80
203	++++	>95	+++	>95
204	++++	>95	+++	>90
205	+++	>95	++	>70
206	+++	>95	++	>70
207	+++	>90	+	>50
208	+++	>95	++	>60
209	+++	>90	++	>50
210	++++	>95	+++	>80
211	+++	>80	+	>40
212	+++	>70	+	<30
214	+++	>90	+++	>80
215	++++	>95	+++	>80
216	++++	>95	+++	>95

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
217	++++	>95	+++	>90
218	+++	>90	++	>80
219	++++	>95	+++	>90
222	++++	>95	+++	>80
223	++++	>95	++	>80
224	++++	>95	+++	>95
225	+++	>80	+	>40
226	+++	>95	++	>70
227	++++	>95	++++	>95
228	++++	>95	++++	>95
230	++++	>95	+++	>80
231	++++	>95	+++	>80
232	++++	>95	+++	>80
233	++++	>95	+++	>80
237	++++	>95	+++	>90
238	++++	>95	+++	>90
241	++++	>95	+++	>90
242	+++	>80	++	>50
243	+++	>80	++	>50
244	++++	>95	+++	>95
245	++++	>95	++	>70
247	+++	>95	+++	>80
248	+++	>40	++	>30
249	++++	>95	++++	>95
250	++	>70	+	>50
251	++	>50	+	<30
252	++	>60	+	>30
253	++	>90	++	>50
254	++++	>95	++++	>95
255	++	>70	+	>40
256	++	>60	+	<30
257	++	>70	+	>30
258	+++	>80	++	>60
259	++	>50	+	<30
260	++	>60	+	>30
261	++	>60	+	>30
262	++	>80	++	>50
263	+++	>80	++	>40

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
264	++	>70	+	<30
265	++	>70	+	>30
266	++	>60	+	>30
267	++++	>95	++++	>95
268	+++	>80	++	>50
269	+++	>90	+	>90
270	++++	>95	+++	>95
271	+++	>85	++	>85
272	++++	>95	++++	>95
273	++++	>95	+++	>95
274	++++	>95	++++	>95
275	++++	>95	+++	>95
276	++++	>95	++++	>95
277	++++	>95	++++	>95
278	+++	>90	+	>90
279	+++	>90	+++	>90
280	+++	>90	++	>90
281	+++	>90	++	>90
282	++++	>95	+++	>95
283	++++	>95	+++	>95
284	++++	>95	+++	>95
285	++++	>95	+++	>95
286	++++	>95	++	>95
287	++++	>95	++++	>95
288	+++	>75	+	>75
289	++++	>95	++++	>95
290	++++	>95	++	>95
291	+++	>90	+	>90
292	++++	>95	+++	>95
293	++++	>95	+++	>95
294	++++	>95	+++	>95
295	++++	>95	+++	>95
296	++++	>95	++++	>95
297	+++	>95	++	>85
298	+++	>95	++	>95
299	++++	>95	+++	>95
300	++++	>95	+++	>95
301	+++	>95	++	>95

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
302	++++	>95	+++	>95
303	++++	>95	+++	>95
304	+++	>95	++	>95
305	++++	>95	+++	>95
306	+++	>95	++	>95
307	++++	>95	++++	>95
308	++++	>95	++++	>95
309	++++	>95	+++	>95
310	++++	>95	+++	>95
311	+++	>95	++	>95
312	++++	>95	+++	>95
313	+++	>90	++	>90
314	++++	>90	+++	>90
315	++++	>95	+++	>95
316	++++	>95	++++	>95
317	++++	>95	++	>95
318	+++	>90	+	>90
319	++++	>95	+++	>95
320	++++	>95	+++	>95
321	++++	>90	+++	>90
322	++++	>95	+++	>95
323	++++	>95	+++	>95
324	+++	>90	+++	>90
325	+++	>95	+++	>95
326	++++	>95	+++	>95
327	++++	>95	+++	>95
328	++++	>95	+++	>95
329	++++	>95	++++	>95
330	++++	>95	+++	>95
331	++++	>95	+++	>95
332	++++	>95	++++	>95
333	+++	>75	++	>75
334	++++	>95	+++	>95
335	+++	>90	+	>90
336	+++	>85	++	>85
337	++++	>95	++++	>95
338	+++	>90	+++	>90
339	++++	>95	++++	>95

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
340	++++	>95	+++	>95
341	++++	>95	+++	>95
342	++++	>95	+++	>95
343	++++	>95	+++	>95
344	+++	>95	+++	>95
345	++++	>95	++	>95
346	++++	>95	+++	>95
347	++++	>95	++++	>95
348	++++	>95	+++	>95
349	++++	>95	+++	>95
350	++++	>95	++	>95
351	++++	>95	++++	>95
352	++++	>95	++++	>95
353	++++	>95	++++	>95
354	+++	>95	+++	>95
355	++++	>95	+++	>95
356	++++	>95	+++	>95
357	+++	>90	+++	>90
358	++++	>95	+++	>95
359	++++	>95	+++	>95
360	++++	>95	++	>95
361	++++	>95	+++	>95
362	++++	>90	+++	>90
363	+++	>85	++	>85
364	++++	>95	++++	>95
365	++++	>95	+++	>95
366	++++	>85	+++	>85
367	+++	>85	++	>85
368	+++	>85	++	>85
369	++++	>95	++++	>95
370	+++	>65	+	>65
371	++++	>95	+++	>95
372	++++	>95	+++	>95
373	+++	>90	++	>90
374	++++	>95	+++	>95
375	+++	>95	++	>95
376	++++	>95	+++	>95
377	++++	>95	++++	>95

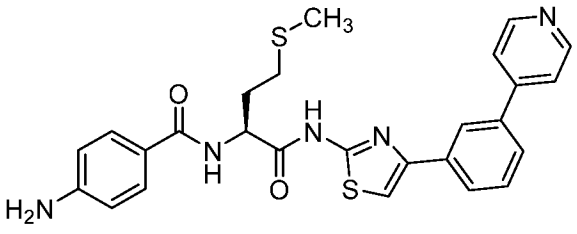
№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
378	+++	>95	++	>95
379	++++	>95	+++	>95
380	+++	>85	++	>85
381	+++	>80	+	>80
382	+++	>50	+	>50
383	+++	>85	+	>85
384	+++	>90	++	>90
385	++++	>95	+++	>95
386	++++	>95	+++	>95
387	++++	>95	++	>95
388	++++	>95	++++	>95
389	++++	>95	++++	>95
390	++++	>95	++++	>95
391	++++	>95	+++	>95
392	+++	>90	+	>90
393	+++	>95	+	>95
394	+++	>80	+	>80
395	+++	>80	+	>80
396	+++	>90	++	>90
397	++++	>95	+++	>95
398	++++	>95	+++	>95
399	++++	>95	+++	>95
400	++++	>95	+++	>95
401	++++	>95	+++	>95
402	++++	>95	++++	>95
403	+++	>90	++	>90
404	+++	>80	+	>80
405	+++	>90	++	>90
406	++++	>95	+++	>95
407	++++	>95	++++	>95
408	+++	>90	++	>90
409	++++	>95	++++	>95
410	++++	>95	++	>95
411	+++	>90	+	>90
412	+++	>90	+++	>90
413	+++	>95	++	>95
414	+++	>95	+++	>95
415	+++	>90	+	>90

№ соединения	IC50 BRM (мкМ)*	Макс. ингибирование BRM, %	IC50 BRG1 (мкМ)*	Макс. ингибирование BRG1, %
416	++++	>95	+++	>95
417	++++	>95	+++	>95
418	++++	>95	+++	>95
419	++++	>95	+++	>95
420	++++	>95	++++	>95
421	++	>80	+	>80
422	+++	>95	++	>95
423	++++	>95	+++	>95
424	+++	>80	+	>80
425	+++	>85	+	>85
426	+++	>95	++	>95
427	+++	>85	+	>85
428	++++	>95	+++	>95
429	++++	>95	++	>95
430	+++	>95	++	>95
431	++++	>95	+++	>95
432	++++	>95	+++	>95
433	++++	>95	+++	>95
434	+++	>90	++	>90
435	+++	>95	++	>95
436	+++	>90	++	>90
437	++++	>95	+++	>95
438	+++	>95	++	>95
439	+++	>95	++	>95
440	++++	>95	++++	>95
441	+++	>90	+	>90
442	++++	>95	+++	>95
443	++++	>95	+++	>95
444	++++	>95	+++	>95

«+» означает ингибирующий эффект > 5 мкМ; «++» означает ингибирующий эффект 1-5 мкМ; «+++» ингибирующий эффект 0,1-1 мкМ, «++++» означает ингибирующий эффект < 0,1 мкМ

Пример 116. Синтез соединения A

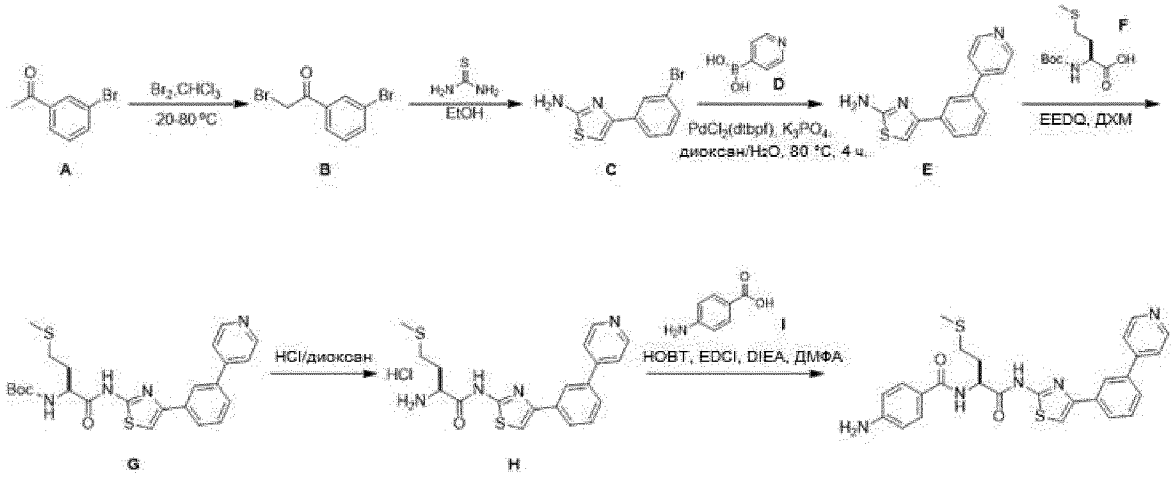
Соединение A, ингибирующее BRG1/BRM, имеет структуру:



A

Соединение A синтезировали так, как показано ниже на схеме 1.

Схема 1. Синтез соединения A



Каталитическую активность АТФазы BRM или BRG-1 в присутствии соединения A измеряли биохимическим анализом in vitro с использованием ADP-Glo™ (Promega, V9102). Анализ киназы ADP-Glo™ проводят в два этапа после завершения реакции. Первым этапом является истощение любого неизрасходованного АТФ в реакции. Второй этап заключается в преобразовании продукта реакции АДФ в АТФ, который будет использоваться люциферазой для генерации люминесценции и детектируется люминесцентным ридером, таким как Envision.

Реакционная смесь для анализа (10 мкл) содержит 30 нМ BRM или BRG1, 20 нМ ДНК спермы лосося (от Invitrogen, UltraPure™ Salmon Sperm DNA Solution, кат. № 15632011) и 400 мкМ АТФ в буфере для анализа АТФазы, который содержит 20 мМ Tris, pH 8, 20 мМ $MgCl_2$, 50 мМ NaCl, 0,1% Tween-20 и 1 мМ свежего DTT (Pierce™ DTT (дитиотреитол), кат. № 20290). Реакцию инициируют добавлением 2,5 мкл раствора АТФазы к 2,5 мкл раствора АТФ/ДНК на малообъемном белом планшете Proxiplate-384 plus (PerkinElmer, кат. № 6008280) и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем после добавления 5 мкл реагента ADP-Glo™, поставляемого в наборе, инкубируют реакционную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляют 10 мкл реагента для обнаружения киназ, входящего в набор, для превращения АДФ в АТФ, и инкубируют реакционную смесь при комнатной температуре в течение 60 минут. Наконец, выполняют измерение люминесценции с помощью люминометра для чтения планшетов, такого как Envision.

BRM и BRG1 были синтезированы из линий клеток насекомых High Five с чистотой более 90%. Было обнаружено, что в данном анализе соединение A имеет значение IP_{50} 10,4 нМ в отношении BRM и 19,3 нМ в отношении BRG1.

Пример 117. Влияние ингибирования АТФазы BRG1/BRM на рост клеточных линий увеальной меланомы и гематологического рака

Методика: Клеточные линии увеальной меланомы (92-1, MP41, MP38, MP46), клеточную линию рака предстательной железы (LNCAP), клеточную линию рака легких (NCIH1299) и иммортализованную линию эмбриональных клеток почки (HEK293T) помещали на 96-луночные планшеты с питательной средой (см. таблицу 10). Ингибитор АТФазы BRG1/BRM, соединение A, растворяли в ДМСО и добавляли в клетки с градиентом концентрации от 0 до 10 мкМ в момент нанесения на планшет. Инкубировали клетки при 37 °C в течение 3 дней. Через три дня обработки из клеток удаляли среду и добавляли в клетки 30 мкл TrypLE (Gibco) на 10 минут. Открепляли клетки от планшетов и повторно суспендировали, добавляя 170 мкл питательной среды. Подсчитывали клетки в двух контрольных лунках, обработанных ДМСО, и исходное количество клеток, нанесенных на планшет в начале эксперимента, повторно наносили на планшеты, содержащие свежее соединение, еще на четыре дня при 37 °C. На 7 день собирали клетки так, как описано выше. На 3 день и на 7 день измеряли относительный рост клеток посредством добавления Cell-titer glo (Promega) и измеряли люминесценцию на планшетридере Envision (Perkin Elmer). Концентрацию соединения, при которой рост каждой клеточной линии был замедлен на 50% (GI_{50}), рассчитывали с помощью Graphpad Prism и наносили на график. Для клеточных линий множественной миеломы (OPM2, MM1S, LP1), клеточных линий ALL (TALL1, JURKAT, RS411), клеточных линий DLBCL (SUDHL6, SUDHL4, DB, WSUDLCL2, PFEIFFER), клеточных линий AML (OCIAML5), клеточных линий MDS (SKM1), клеточных линий рака яичников (OV7, TYKNU), клеточных линий рака пищевода (KYSE150), линий рабдоидной опухоли (RD, G402, G401, HS729, A204), клеточных линий рака печени (HLF, HLE, PLCRPF5) и клеточных линий рака легких (SW1573, NCIH2444) описанные выше способы выполняли со следующими модификациями: Клетки наносили на 96-луночные планшеты и на следующий день растворяли ингибитор АТФазы BRG1/BRM, соединение A, в ДМСО и добавляли в клетки с градиентом концентрации от 0 до 10 мкМ. Во время разделения клеток на 3 и 7 день проводили разделение клеток в новые 96-луночные планшеты и через четыре часа после повторного нанесения на планшет добавляли свежее соединение.

В таблице 12 перечислены испытанные клеточные линии и использованные питательные среды.

Таблица 12. Клеточные линии и питательные среды

Клеточная линия	Источник	Питательная среда
92-1	SIGMA	RPMI1640 + 20% FBS
A204	ATCC	Среда Мак-Коя 5A +10% FBS
DB	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
G401	ATCC	Среда Мак-Коя 5A +10% FBS
G402	ATCC	Среда Мак-Коя 5A +10% FBS
HEK293T	ATCC	DMEM + 10% FBS
HLE	JCRB	DMEM + 10% FBS
HLF	JCRB	DMEM + 10% FBS
HS729	ATCC	DMEM + 10% FBS
JURKAT	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
KYSE150	DSMZ	RPMI1640/среда Хэма F12 + 10% FBS
LNCAP	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
LP1	DSMZ	IMDM + 20% FBS
MM1S	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MP38	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP41	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
MP46	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
NCIH1299	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
NCIH2444	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
OCIAML5	DSMZ	альфа-MEM + 20% FBS +10 нг/мл GM-CSF
OPM2	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
OV7	ECACC	DMEM/среда Хэма F12 (1:1) + 2 мМ глутамина + 10% FBS + 0,5 мкг/мл гидрокортизона + 10 мкг/мл инсулина
PFEIFFER	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PLCPRF5	ATCC	EMEM + 10% FBS
RD	ATCC	DMEM + 10% FBS
RS411	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SKM1	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
SUDHL4	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
SUDHL6	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
SW1573	ATCC	DMEM + 10% FBS
TALL1	JCRB	RPMI1640 + 10% FBS
TYKNU	JCRB	EMEM + 20% FBS
WSUDLCL2	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS

Результаты: Как показано на фиг. 1, клеточные линии увеальной меланомы и гематологического рака были более восприимчивы к ингибированию BRG1/BRM, чем другие испытанные клеточные линии. Ингибирование клеточных линий увеальной меланомы и гематологического рака сохранялось до 7 дня.

Пример 118. Сравнение ингибиторов BRG1/BRM с клиническими ингибиторами PKC и MEK в клеточных линиях увеальной меланомы

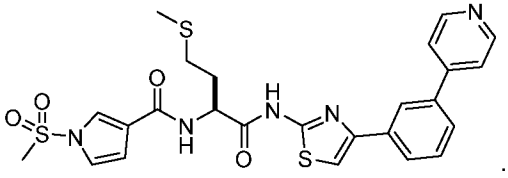
Методика: Клеточные линии увеальной меланомы, 92-1 или MP41, наносили на 96-луночные планшеты в присутствии питательной среды (см. таблицу 6). Ингибитор АТФазы BAF (соединение A), ингибитор PKC (LXS196; MedChemExpress) или ингибитор MEK (селуметиниб; Selleck Chemicals) растворяли в ДМСО и добавляли в клетки с градиентом концентрации от 0 до 10 мкМ в момент нанесения на планшет. Инкубировали клетки при 37 °C в течение 3 дней. Через три дня обработки измеряли клеточный рост с помощью Cell-titer glow (Promega) и считывали люминесценцию на планшетридере Envision (Perkin Elmer).

Результаты: Как показано на фиг. 2A и 2B, соединение A демонстрировало ингибирование роста клеток увеальной меланомы, сопоставимое с клиническими ингибиторами PKC и MEK. Кроме

того, было обнаружено, что соединение A обеспечивает более быстрое начало ингибирования, чем клинические ингибиторы PKC и MEK.

Пример 119. Синтез соединения B

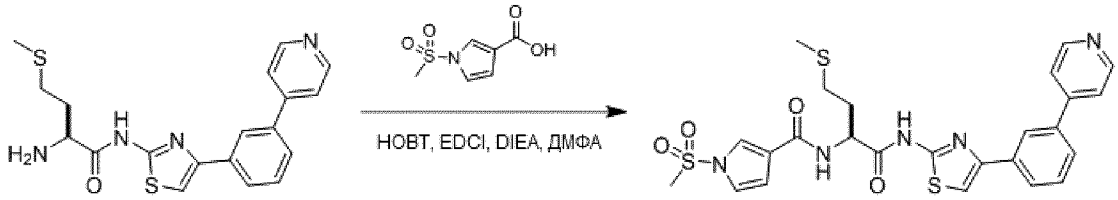
Соединение B, ингибирующее BRG1/BRM, имеет структуру:



B

Соединение B синтезировали так, как показано ниже на схеме 2.

Схема 2. Синтез соединения B



Соединение B

К смеси (2S)-2-амино-4-метилсульфанил-N-[4-[3-(4-пиридил)фенил]тиазол-2-ил]бутанамида (2 г, 4,75 ммоль, соль HCl) и 1-метилсульфонилпиррол-3-карбоновой кислоты (898,81 мг, 4,75 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли EDCI (1,37 г, 7,13 ммоль), HOBt (962,92 мг, 7,13 ммоль) и DIEA (2,46 г, 19,00 ммоль, 3,31 мл) и перемешивали смесь при 25 °C в течение 3 часов. Выливали смесь в H_2O (100 мл) и собирали осадок фильтрацией. Растирали твердое вещество в MeOH (20 мл) и собирали осадок фильтрацией. Растворяли твердое вещество в ДМСО (10 мл) и затем выливали полученную смесь в MeOH (50 мл), и собирали образовавшийся осадок фильтрацией, и лиофилизировали с получением соединения B (2,05 г, 3,66 ммоль, выход 77,01%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z $[M+H]^+$ = 555,9. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,49 (с, 1H), 8,68-8,66 (м, 2H), 8,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,31-8,30 (м, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,94-7,96 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73-7,74 (м, 3H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 6,79-6,77 (м, 1H), 4,74-4,69 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,67-2,53 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 5H). СЖХ: AS-3-MeOH (ДЭА)-40-3мл-35T.lcm, t = 0,932 мин, э.и. % = 100%.

Пример 120. Влияние ингибирования АТФазы BRG1/BRM на рост клеточных линий увеальной меланомы, гематологического рака, рака предстательной железы, рака молочной железы и саркомы Юинга

Методика: Все клеточные линии, описанные выше в примере 112, также испытывали так, как описано выше, с соединением B. Кроме того, также испытывали следующие клеточные линии, как описано ниже. Вкратце, для клеточных линий саркомы Юинга (CADOES1, RDES, SKES1), клеточных линий ретинобластомы (WERIRB1), клеточных линий ALL (REH), клеточных линий AML (KASUMI1), клеточный линий рака предстательной железы (PC3, DU145, 22RV1), клеточных линий меланомы (SH4, SKMEL28, WM115, COLO829, SKMEL3, A375), клеточных линий рака молочной железы (MDAMB415, CAMA1, MCF7, BT474, HCC1419, DU4475, BT549), клеточных линий B-ALL (SUPB15), клеточных линий CML (K562, MEG01), клеточных линий лимфомы Беркитта (RAMOS2G64C10,

DAUDI), клеточных линий мантийно-клеточной лимфомы (JEKO1, REC1), клеточных линий рака мочевого пузыря (HT1197) и клеточных линий рака легких (SBC5) вышеописанные способы выполняли со следующими модификациями: Клетки наносили на 96-луночные планшеты и на следующий день растворяли ингибитор АТФазы BRG1/BRM, соединение B, в ДМСО и добавляли в клетки с градиентом концентрации от 0 до 10 мкМ. Во время разделения клеток на 3 и 7 день проводили разделение клеток в новые 96-луночные планшеты и через четыре часа после повторного нанесения на планшет добавляли свежее соединение.

В таблице 13 перечислены испытанные клеточные линии и использованные питательные среды.

Таблица 13.

Клеточная линия	**Источник**	**Питательная среда**
22RV1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
A375	ATCC	DMEM + 10% FBS
BT474	ATCC	Среда Hybricare + 1,5 г/л бикарбоната натрия + 10% FBS
BT549	ATCC	RPMI1640 + 0,023 МЕ/мл инсулина + 10% FBS
CADOES1	DSMZ	RPMI1640 + 10% FBS
CAMA1	ATCC	EMEM + 10% FBS
COLO829	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DAUDI	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
DU145	ATCC	EMEM + 10% FBS
DU4475	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HCC1419	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
HT1197	ATCC	EMEM + 10% FBS
JEKO1	ATCC	RPMI1640 + 20% FBS
K562	ATCC	IMDM + 10% FBS
KASUMI1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
MCF7	ATCC	EMEM + 0,01 мг/мл бычьего инсулина + 10% FBS
MDAMB415	ATCC	Среда Лейбовица L-15 + 2 мМ L-глутамина + 10 мкг/мл инсулина + 10 мкг/мл глутатиона + 15% FBS
MEG01	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
PC3	ATCC	F-12K + 10% FBS
RAMOS2G64C10	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
RDES	ATCC	RPMI1640 + 15% FBS
REC1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
REH	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
SBC5	JCRB	EMEM + 10% FBS
SH4	ATCC	DMEM + 10% FBS
SKES1	ATCC	Среда Мак-Коя 5A + 15% FBS
SKMEL28	ATCC	EMEM + 10% FBS
SKMEL3	ATCC	Среда Мак-Коя 5A + 15% FBS
SUPB15	ATCC	IMDM + 4 мМ L-глутамина + 1,5 г/л бикарбоната натрия + 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола + 20% FBS
WERIRB1	ATCC	RPMI1640 + 10% FBS
WM115	ATCC	EMEM + 10% FBS

Результаты: Как показано на фиг. 3, клеточные линии увеальной меланомы, гематологического рака, рака предстательной железы, рака молочной железы и саркомы Юинга были более восприимчивы к ингибированию BRG1/BRM, чем другие испытанные клеточные линии. Ингибирование клеточных линий увеальной меланомы, гематологического рака, рака предстательной железы, рака молочной железы и саркомы Юинга сохранялось до 7 дня.

Другие варианты реализации

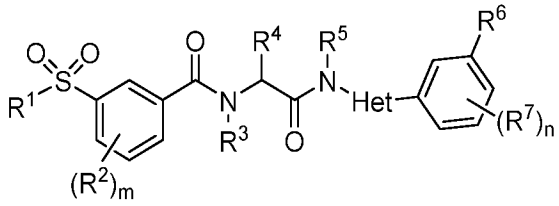
Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в связи с конкретными вариантами его реализации, следует понимать, что в отношении настоящего изобретения можно осуществлять

дополнительные модификации, и настоящая заявка включает любые варианты, способы применения или адаптации настоящего изобретения, которые, в целом, соответствуют принципам настоящего изобретения, и включает такие отступления от настоящего описания, которые могут быть сделаны в пределах общепринятой или специальной практики в той области техники, к которой относится настоящее изобретение, и которые могут быть применены в отношении существенных признаков, изложенных выше, и вытекающим из объема формулы изобретения.

Другие варианты реализации представлены в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру:



Формула I,

где m равен 0, 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_6 разветвленный алкил, или R^1 объединяется с R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, гидрокси, тиол, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил или необязательно замещенный амино, или один R^2 объединяется с другим R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца;

R^3 и R^5 независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил C_2-C_9 гетероарил;

Het представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл;

R^6 представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, карбоксил, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил; и

R^7 представляет собой циано, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил,

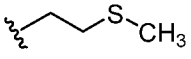
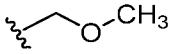
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^5 представляет собой водород.

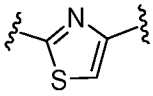
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^4 представляет собой водород.

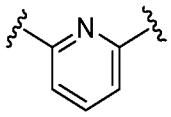
5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

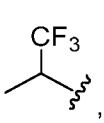
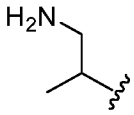
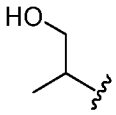
6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что R^4 представляет собой  или  .

7. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R^4 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

10. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что R^1 представляет собой изопропил,  ,  или  .

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что m равен 0.

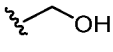
13. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что m равен 1.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что m равен 2.

15. Соединение по п. 13 или 14, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или галоген.

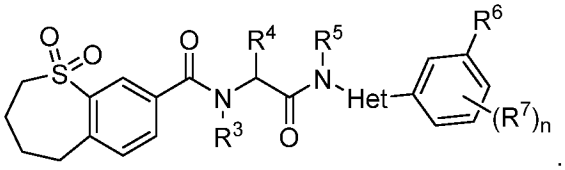
16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что R^2 представляет собой метил.

17. Соединение по п. 13 или 14, отличающееся тем, что R^2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^2 представляет собой  .

19. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что R^1 объединяется с R^2 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7-членного кольца.

20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы Ia:



Формула Ia

21. Соединение по п. 13 или 14, отличающееся тем, что R^2 представляет собой необязательно замещенный амино.

22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $–NH_2$.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что n равен 0.

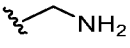
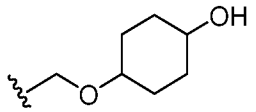
24. Соединение по любому из пп. 1-22, отличающееся тем, что n равен 1.

25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^7 представляет собой циано.

26. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой водород.

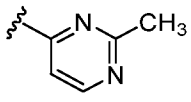
27. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой циано.

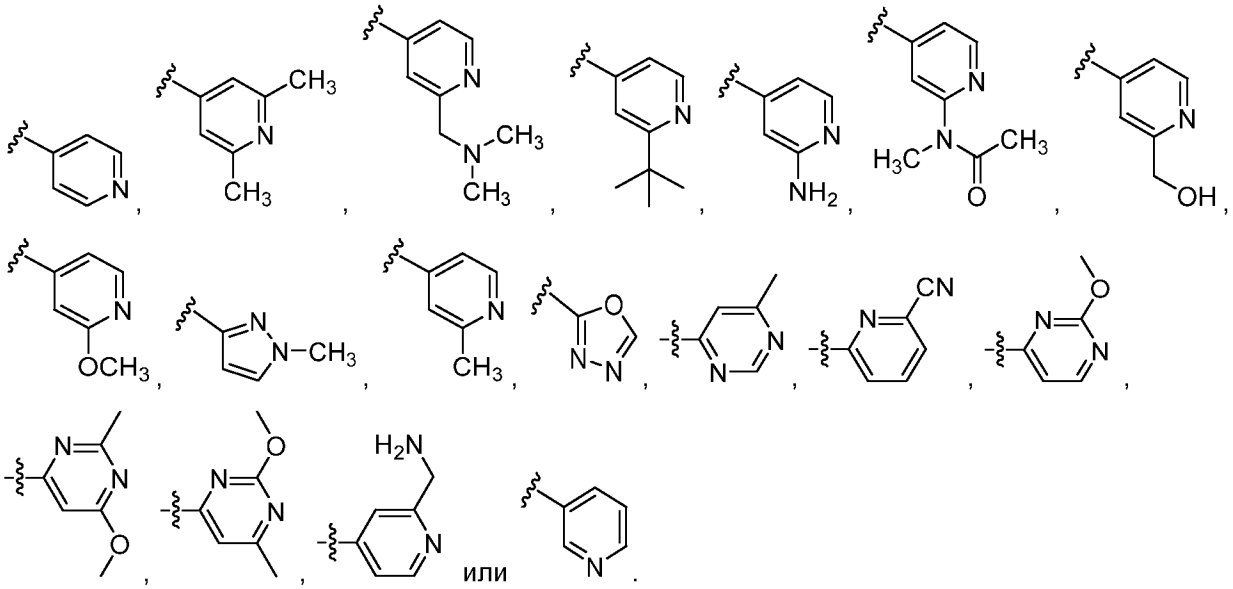
28. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что R^6 представляет собой  или  .

30. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой карбоксил.

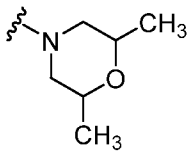
31. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероалкил.

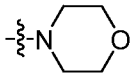
32. Соединение по п. 31, отличающееся тем, что R^6 представляет собой  ,



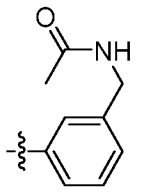
или .

33. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

34. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что R^6 представляет собой 

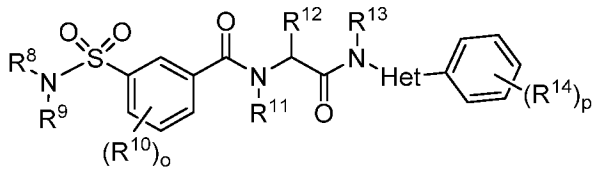
или  .

35. Соединение по любому из пп. 1-25, отличающееся тем, что R^6 представляет собой C_6-C_{10} арил.

36. Соединение по п. 35, отличающееся тем, что R^6 представляет собой 3,5-дицианофенил, 3-гидроксиметил-5-цианофенил, 3-цианофенил, 3-гидроксиметил-5-трифторметилфенил, 3-хлорфенил, 3,5-дихлорфенил, 3-аминометилфенил,  или 4-аминометилфенил.

37. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой любое из соединений 12-47 из Таблицы 1a или 110-129 из Таблицы 1b.

38. Соединение, имеющее структуру:



Формула II,

где n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R^8 и R^9 независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или R^9 объединяется с R^{10} и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8-членного кольца;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{10} объединяется с R^9 и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8-членного кольца;

R^{11} и R^{13} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{12} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

каждый R^{14} независимо представляет собой необязательно замещенный амид, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, карбоксил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что R^{11} представляет собой водород.

40. Соединение по п. 38 или 39, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой водород.

41. Соединение по любому из пп. 38-40, отличающееся тем, что R^{12} представляет собой водород.

42. Соединение по любому из пп. 38-41, отличающееся тем, что R^8 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

43. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что R^8 представляет собой метил.

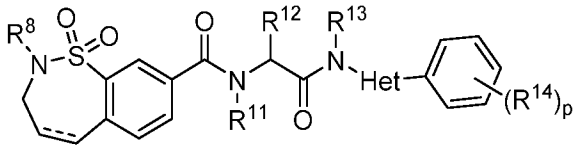
44. Соединение по любому из пп. 38-43, отличающееся тем, что R^9 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что R^9 представляет собой метил.

46. Соединение по любому из пп. 38-45, отличающееся тем, что o равен 0.

47. Соединение по любому из пп. 38-43, отличающееся тем, что R^9 объединяется с R^{10} и атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-8-членного кольца.

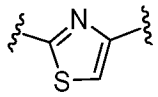
48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы IIa:



Формула Iia,

где пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь.

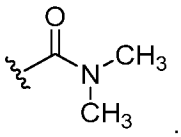
49. Соединение по любому из пп. 38-48, отличающееся тем, что Het представляет собой



.

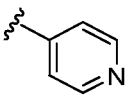
50. Соединение по любому из пп. 38-49, отличающееся тем, что p равен 1.

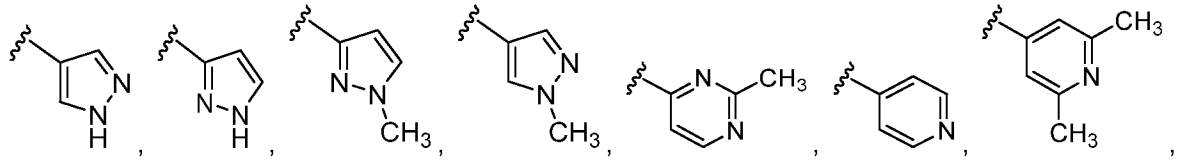
51. Соединение по любому из пп. 38-50, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{14} представляет собой необязательно замещенный амид.

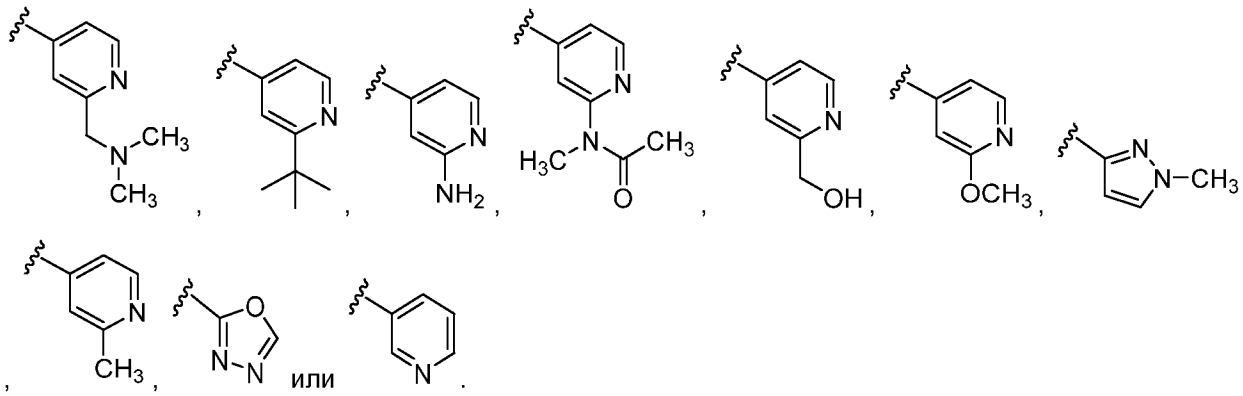
52. Соединение по п. 51, отличающееся тем, что R^{14} представляет собой  .

53. Соединение по любому из пп. 38-50, отличающееся тем, что R^{14} представляет собой карбоксил.

54. Соединение по любому из пп. 38-50, отличающееся тем, что R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

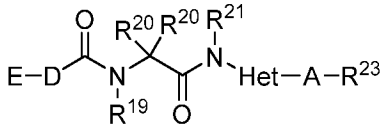
55. Соединение по п. 54, отличающееся тем, что R^{14} представляет собой  ,





56. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой любое из соединений 1-11 из Таблицы 2a или соединений 130 или 131 из Таблицы 2b.

57. Соединение, имеющее структуру:



Формула IIIa,

где E представляет собой водород, гидрокси, амино, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил, необязательно замещенный силил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил;

D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил;

R^{19} и R^{21} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^{20} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или две группы R^{20} объединяются с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил;

A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

R^{23} независимо представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил или необязательно замещенный C_6 -C_{10} арил, или R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой водород.

59. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой гидрокси.

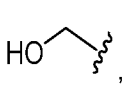
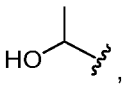
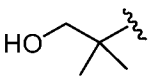
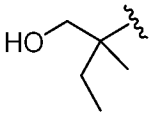
60. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой $-NH_2$.

61. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой циано.

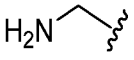
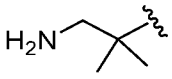
62. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

63. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_1-C_6 алкил представляет собой трет-бутил.

64. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил.

65. Соединение по п. 64, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил представляет собой  ,  ,  или  .

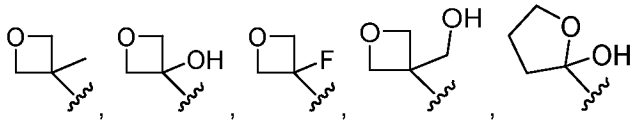
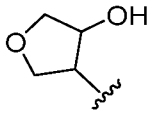
66. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил.

67. Соединение по п. 66, отличающееся тем, что необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил представляет собой  или  .

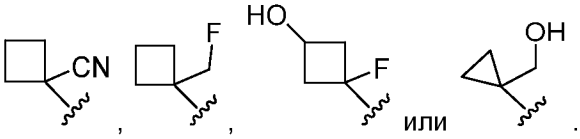
68. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой необязательно замещенный силил.

69. Соединение по п. 68, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный силил представляет собой триметилсилил.

70. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

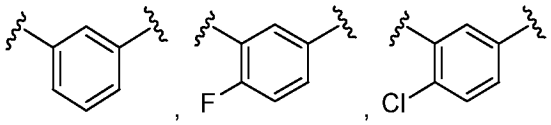
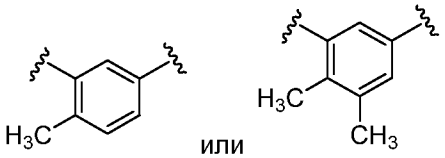
71. Соединение по п. 70, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил представляет собой  , или  .

72. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что E представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил.

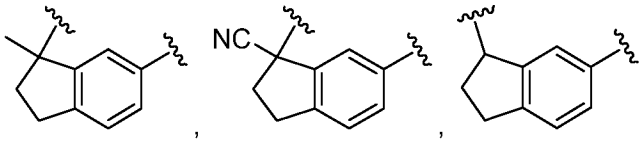
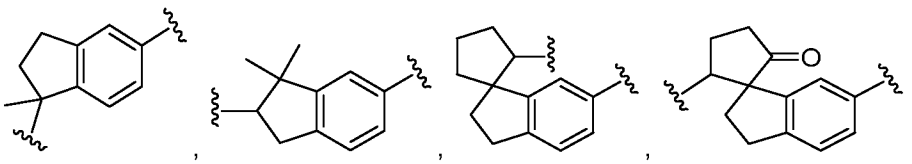
73. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил представляет собой  .

74. Соединение по любому из пп. 57-73, отличающееся тем, что D представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

75. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} моноциклический арил.

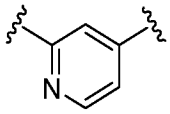
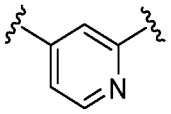
76. Соединение по п. 75, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_6-C_{10} моноциклический арил представляет собой  ,  .

77. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} полициклический арил.

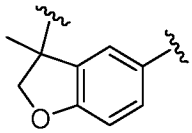
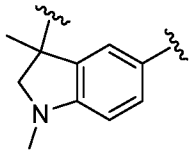
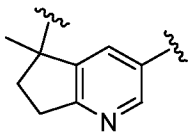
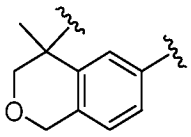
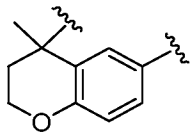
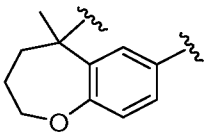
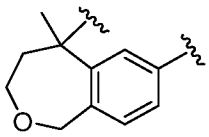
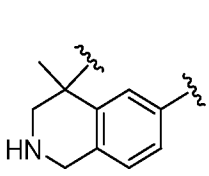
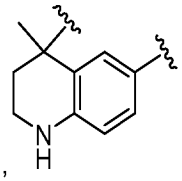
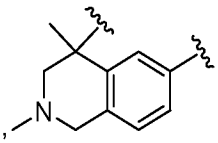
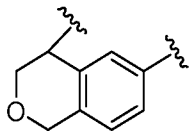
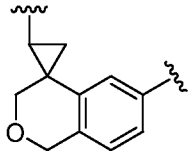
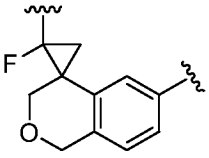
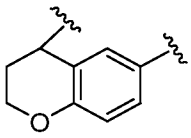
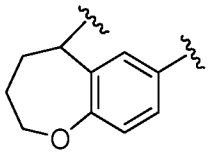
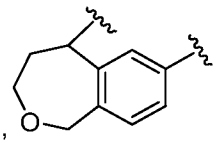
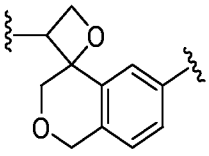
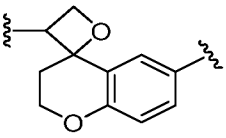
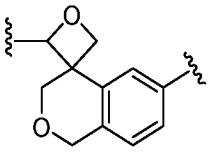
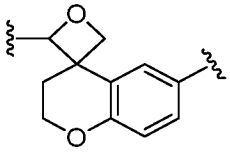
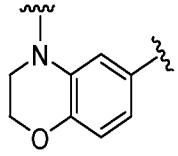
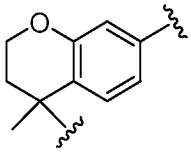
78. Соединение по п. 77, отличающееся тем, что необязательно замещенный C_6-C_{10} полициклический арил представляет собой  ,  .

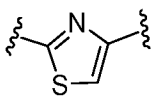
79. Соединение по любому из пп. 57-73, отличающееся тем, что D представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

80. Соединение по п. 79, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 моноциклический гетероарил.

81. Соединение по п. 80, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_2-C_9 моноциклический гетероарил представляет собой  или  .

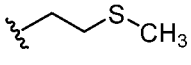
82. Соединение по п. 79, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 полициклический гетероарил.

83. Соединение по п. 82, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_2-C_9 полициклический гетероарил представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

84. Соединение по любому из пп. 57-83, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

85. Соединение по любому из пп. 57-84, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{20} представляет собой водород.

86. Соединение по любому из пп. 57-85, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

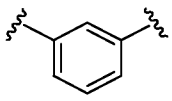
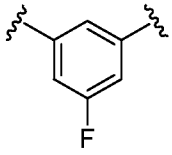
87. Соединение по п. 86, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил представляет собой  .

88. Соединение по любому из пп. 57-84, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

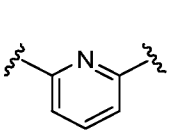
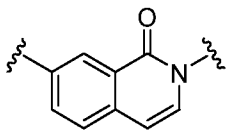
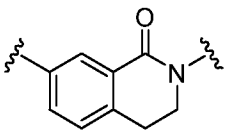
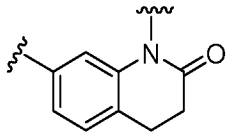
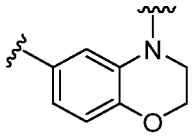
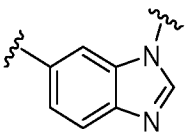
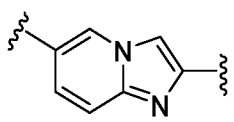
89. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_1-C_6 алкил представляет собой метил.

90. Соединение по любому из пп. 57-89, отличающееся тем, что r равен 0.

91. Соединение по любому из пп. 57-90, отличающееся тем, что A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

92. Соединение по п. 91, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой  или  .

93. Соединение по любому из пп. 57-90, отличающееся тем, что A представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} гетероарил.

94. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_6-C_{10} гетероарил представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

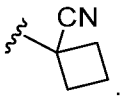
95. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой водород.

96. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой циано.

97. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

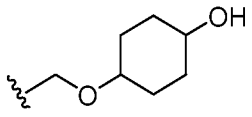
98. Соединение по п. 97, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_1-C_6 алкил представляет собой метил.

99. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил.

100. Соединение по п. 99, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил представляет собой 

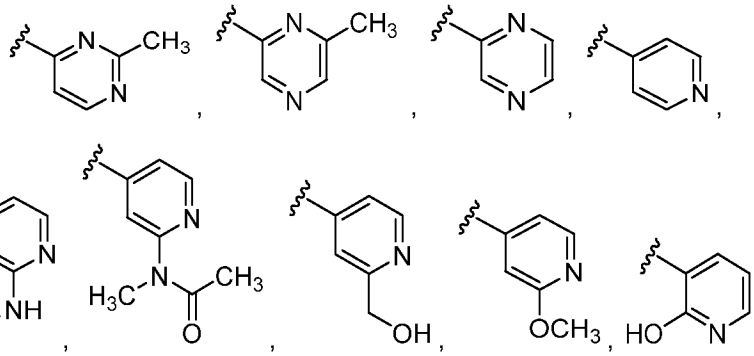
.

101. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

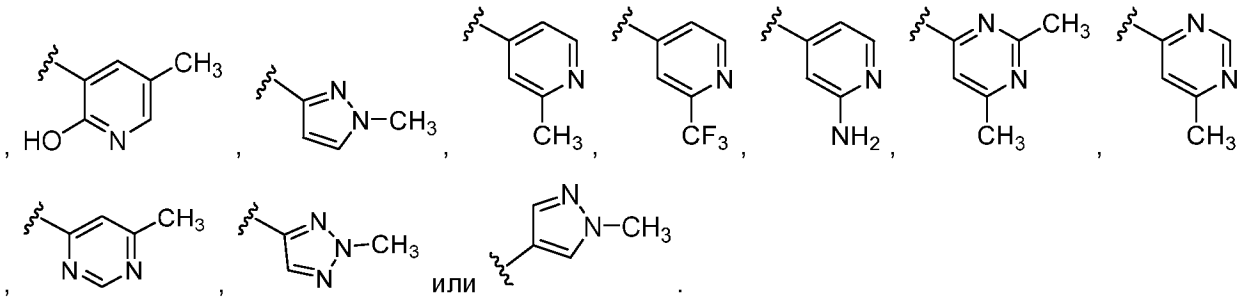
102. Соединение по п. 101, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил представляет собой 

.

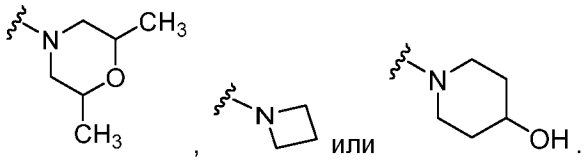
103. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

104. Соединение по п. 103, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил представляет собой 

,



105. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.

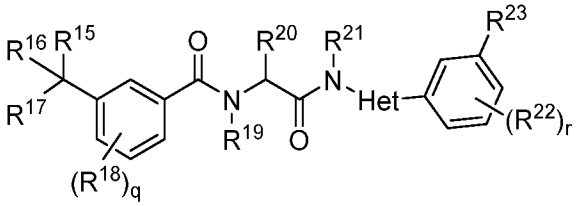
106. Соединение по п. 105, отличающееся тем, что необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил представляет собой  .

107. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

108. Соединение по п. 107, отличающееся тем, что указанный необязательно замещенный C_6-C_{10} арил представляет собой 3,5-дицианофенил, 3-гидроксиметил-5-трифторметилфенил, 3-хлорфенил, 3-цианофенил, 3,5-дихлорфенил, 3-аминометилфенил или 3-гидроксиметил-5-цианофенил.

109. Соединение по любому из пп. 57-94, отличающееся тем, что R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

110. Соединение, имеющее структуру:



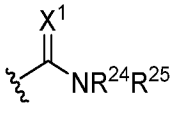
Формула III,

где q и r независимо равны 0, 1, 2, 3 или 4;

R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_1 C_6 алкил или галоген, или R^{15} объединяется с R^{17} и атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 перфторалкил, или R^{16} объединяется с R^{18} и атомами углерода, к которым они

присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила, или R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{17} представляет собой циано, необязательно замещенный амино, гидрокси, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил или  , или R^{17} объединяется с R^{18} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

X^1 представляет собой O или –N-OH;

каждый R^{18} независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила, или R^{18} объединяется с R^{17} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

R^{19}, R^{21}, R^{24} и R^{25} независимо представляют собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{20} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

Het представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил; и

каждый R^{22} независимо представляет собой гидрокси, галоген, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, или R^{22} объединяется с R^{23} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

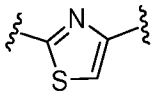
R^{23} независимо представляет собой водород, циано, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный амид, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил, необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил, или необязательно замещенный C_6-C_{10} арил, или R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

111. Соединение по п. 110, отличающееся тем, что r равен 0 или 1.

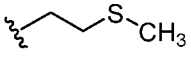
112. Соединение по п. 110 или 111, отличающееся тем, что R^{19} представляет собой водород.

113. Соединение по любому из пп. 110-112, отличающееся тем, что R^{21} представляет собой водород.

114. Соединение по любому из пп. 110-113, отличающееся тем, что Het представляет собой  .

115. Соединение по любому из пп. 110-114, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой водород.

116. Соединение по любому из пп. 110-114, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

117. Соединение по п. 116, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой  .

118. Соединение по любому из пп. 110-114, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

119. Соединение по п. 118, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой метил.

120. Соединение по любому из пп. 110-119, отличающееся тем, что q равен 0.

121. Соединение по любому из пп. 110-119, отличающееся тем, что q равен 1.

122. Соединение по любому из пп. 110-119, отличающееся тем, что q равен 2.

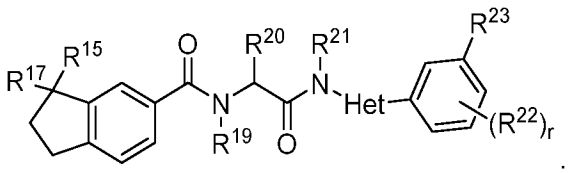
123. Соединение по п. 121 или 122, отличающееся тем, что каждый R^{18} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

124. Соединение по п. 123, отличающееся тем, что каждый R^{18} представляет собой метил или этил.

125. Соединение по п. 121 или 122, отличающееся тем, что R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

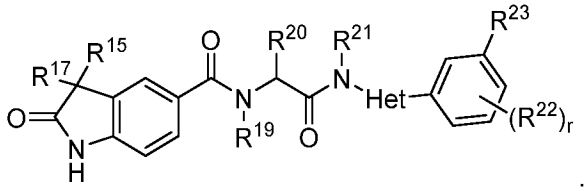
126. Соединение по п. 125, отличающееся тем, что R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

127. Соединение по п. 126, отличающееся тем, что соединение имеет структуру:



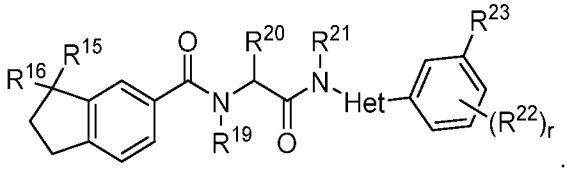
128. Соединение по п. 125, отличающееся тем, что R^{18} объединяется с R^{16} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

129. Соединение по п. 128, отличающееся тем, что соединение имеет структуру:



130. Соединение по п. 121 или 122, отличающееся тем, что R^{18} объединяется с R^{17} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

131. Соединение по п. 130, отличающееся тем, что соединение имеет структуру:



132. Соединение по любому из пп. 110-124, 130 или 131, отличающееся тем, что R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

133. Соединение по п. 132, отличающееся тем, что R^{16} представляет собой метил или этил.

134. Соединение по п. 133, отличающееся тем, что R^{16} представляет собой метил.

135. Соединение по любому из пп. 110-124, 130 или 131, отличающееся тем, что R^{16} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 перфторалкил.

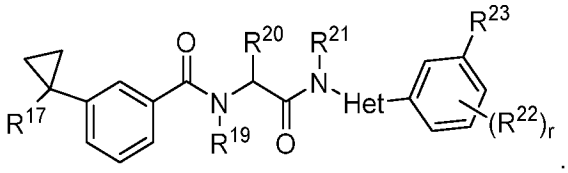
136. Соединение по п. 135, отличающееся тем, что R^{16} представляет собой трифторметил.

137. Соединение по любому из пп. 110-124, 130 или 131, отличающееся тем, что R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием

необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила или необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

138. Соединение по п. 137, отличающееся тем, что R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила.

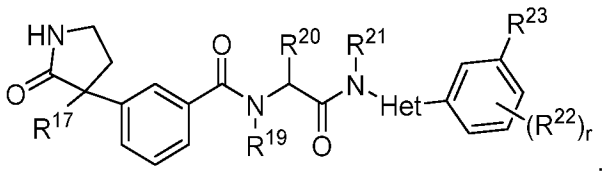
139. Соединение по п. 138, отличающееся тем, что соединение имеет структуру:



.

140. Соединение по п. 137, отличающееся тем, что R^{16} объединяется с R^{15} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

141. Соединение по п. 140, отличающееся тем, что соединение имеет структуру:



.

142. Соединение по любому из пп. 110-137, отличающееся тем, что R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

143. Соединение по п. 142, отличающееся тем, что R^{15} представляет собой метил.

144. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой циано.

145. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой необязательно замещенный амино.

146. Соединение по п. 145, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой $–NH_2$.

147. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой гидрокси.

148. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

149. Соединение по п. 148, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой метил, этил или изопропил.

150. Соединение по п. 149, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой метил.

151. Соединение по п. 149, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой этил.

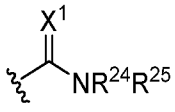
152. Соединение по п. 149, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой изопропил.

153. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил.

154. Соединение по п. 153, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой $–CH_2OH$.

155. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 аминоалкил.

156. Соединение по п. 155, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой $–CH_2NH_2$.

157. Соединение по любому из пп. 110-124 или 132-143, отличающееся тем, что R^{17} представляет собой  .

158. Соединение по п. 157, отличающееся тем, что X^1 представляет собой O.

159. Соединение по п. 157, отличающееся тем, что X^1 представляет собой –N-OH.

160. Соединение по любому из пп. 157-159, отличающееся тем, что R^{24} представляет собой водород.

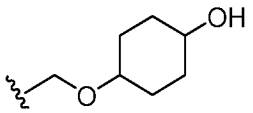
161. Соединение по любому из пп. 157-160, отличающееся тем, что R^{25} представляет собой водород.

162. Соединение по любому из пп. 110-161, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой водород.

163. Соединение по любому из пп. 110-161, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой циано.

164. Соединение по любому из пп. 110-161, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил.

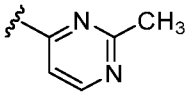
165. Соединение по п. 164, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой

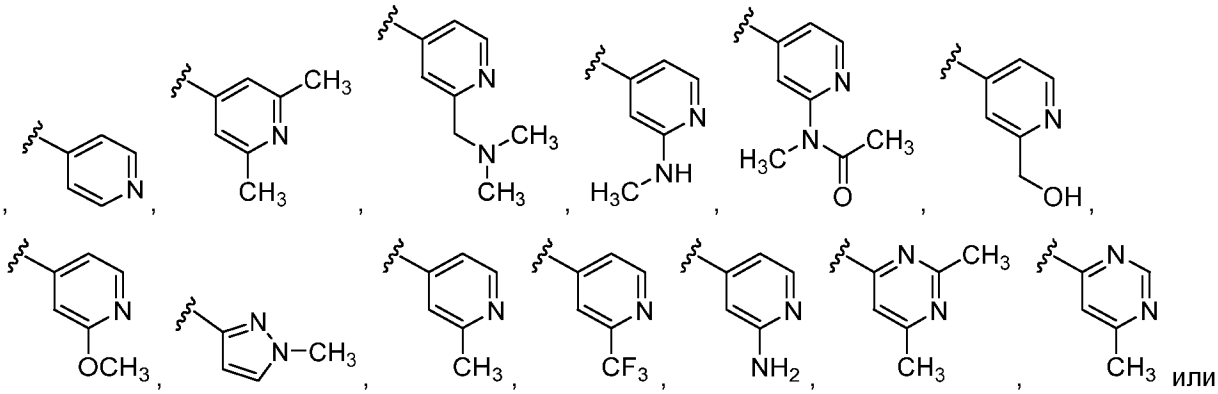


.

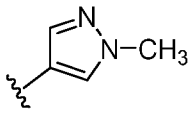
166. Соединение по любому из пп. 110-161, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероарил.

167. Соединение по п. 166, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой



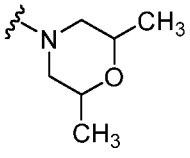


или



.

168. Соединение по любому из пп. 110-161, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_2-C_9 гетероциклил.



169. Соединение по п. 168, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой

.

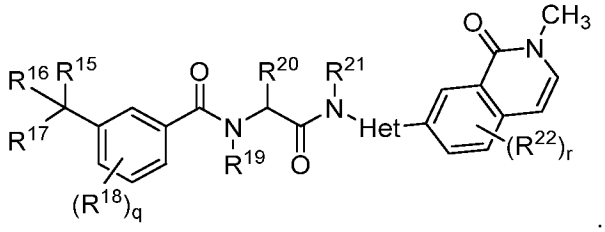
170. Соединение по любому из пп. 110-161, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил.

171. Соединение по п. 170, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой 3,5-дицианофенил, 3-гидроксиметил-5-трифторметилфенил, 3-хлорфенил, 3-цианофенил, 3,5-дихлорфенил или 3-гидроксиметил-5-цианофенил.

172. Соединение по любому из пп. 110-171, отличающееся тем, что r равен 0.

173. Соединение по любому из пп. 110-171, отличающееся тем, что R^{23} объединяется с R^{22} и атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_2-C_9 гетероциклила.

174. Соединение по п. 173, отличающееся тем, что соединение имеет структуру:



.

175. Соединение по п. 57 или 110, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой любое из соединений 48-109 в Таблице 3a, соединений 132-268 в Таблице 3b или соединений 269-444 в Таблице 3c.

176. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-175 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

177. Способ снижения активности комплекса BAF в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

178. Способ по п. 177, отличающийся тем, что комплекс BAF находится в раковой клетке.

179. Способ лечения нарушения, связанного с комплексом BAF, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

180. Способ по п. 179, отличающийся тем, что нарушение, связанное с комплексом BAF, представляет собой рак или вирусную инфекцию.

181. Способ ингибирования BRM, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

182. Способ по п. 181, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой раковую клетку.

183. Способ лечения нарушения, связанного с мутацией с потерей функции BRG1, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

184. Способ по п. 183, отличающийся тем, что указанное нарушение, связанное с мутацией с потерей функции BRG1, представляет собой рак.

185. Способ индуцирования апоптоза в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

186. Способ по п. 185, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой раковую клетку.

187. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

188. Способ по любому из пп. 178, 180, 182, 184, 186 и 187, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, рак эндометрия, рак пищевода и желудка, рак поджелудочной железы, рак печени и желчевыводящих путей, саркому мягких тканей, рак яичников, рак головы и шеи, почечно-клеточную карциному, рак кости, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, эмбриональную опухоль, опухоль зародышевых клеток, рак шейки матки, рак щитовидной железы, рак слюнных желез, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта, саркому матки, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, рак ЦНС, опухоль тимуса, адренокортикальную карциному, рак аппендикса, рак тонкой кишки или рак полового члена.

189. Способ по любому из пп. 178, 180, 182, 184, 186 и 187, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак с неизвестной первичной локализацией, глиому, рак молочной железы, меланому, немеланомный рак кожи, рак эндометрия или рак полового члена.

190. Способ по любому из пп. 178, 180, 182, 184, 186 и 187, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

191. Способ по любому из пп. 178, 180, 182, 184, 186 и 187, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой саркому мягких тканей.

192. Способ лечения меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

193. Способ уменьшения роста опухоли меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

194. Способ подавления метастатического прогрессирования меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

195. Способ подавления метастатической колонизации меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточной карциномы или гематологического рака у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

196. Способ снижения уровня и/или активности BRG1 и/или BRM в клетке меланомы, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака кости, почечно-клеточного рака или гематологического рака, включающий приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

197. Способ по п. 196, отличающийся тем, что указанная клетка находится внутри субъекта.

198. Способ по любому из пп. 192-197, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак являются метастатическими.

199. Способ по любому из пп. 192-198, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение субъекту или приведение клетки в контакт с противораковой терапией.

200. Способ по п. 199, отличающийся тем, что указанная противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент, иммунотерапию, хирургическое вмешательство, лучевую терапию, термотерапию или фотокоагуляцию.

201. Способ по п. 200, отличающийся тем, что указанная противораковая терапия представляет собой хирургическое вмешательство.

202. Способ по п. 200, отличающийся тем, что указанная противораковая терапия представляет собой химиотерапевтический или цитотоксический агент.

203. Способ по п. 202, отличающийся тем, что химиотерапевтический или цитотоксический агент представляет собой антиметаболит, антимитотик, противоопухолевый антибиотик, аспарагин-специфический фермент, бисфосфонаты, противоопухолевый агент, алкилирующий агент, ингибитор фермента восстановления ДНК, ингибитор гистондеацетилазы, кортикостероид, деметилирующий агент, иммуномодулятор, ингибитор янус-ассоциированной киназы, ингибитор фосфинозитид-3-киназы, ингибитор протеасом или ингибитор тирозинкиназы.

204. Способ по п. 202 или 203, отличающийся тем, что указанный один или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов представляют собой дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфан, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы и/или ингибитор протеинкиназы C.

205. Способ по любому из пп. 200-204, отличающийся тем, что противораковую терапию и соединение по любому из пп. 1-175 или фармацевтическую композицию по п. 176 вводят в течение 28 дней друг относительно друга и каждое в количестве, которое при применении вместе является эффективным для лечения субъекта.

206. Способ по любому из пп. 192-205, отличающийся тем, что субъект или рак имеют и/или были идентифицированы как имеющие мутацию с потерей функции BRG1.

207. Способ по любому из пп. 192-205, отличающийся тем, что субъект или рак имеют и/или были идентифицированы как имеющие мутацию с потерей функции BRM.

208. Способ по любому из пп. 192-207, отличающийся тем, что меланома , рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак не отвечает или прогрессирует после введения одного или более химиотерапевтических или цитотоксических агентов.

209. Способ по любому из пп. 192-208, отличающийся тем, что меланома , рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак устойчив или предположительно устойчив к одному или нескольким химиотерапевтическим агентам.

210. Способ по п. 208 или 209, отличающийся тем, что одно или несколько химиотерапевтических или цитотоксических средств представляют собой дакарбазин, темозоломид, цисплатин, треосульфан, фотемустин, IMCgp100, ингибитор CTLA-4, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы и/или ингибитор протеинкиназы C.

211. Способ по любому из пп. 192-210, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой меланому.

212. Способ по п. 211, отличающийся тем, что меланома представляет собой увеальную меланому.

213. Способ по п. 211, отличающийся тем, что меланома представляет собой меланому слизистой оболочки.

214. Способ по п. 211, отличающийся тем, что меланома представляет собой меланому кожи.

215. Способ по любому из пп. 192-210, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой гематологический рак.

216. Способ по п. 215, отличающийся тем, что указанный гематологический рак представляет собой множественную миелому, крупноклеточную лимфому, острый Т-клеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, иммуноглобулин А лямбда-миелому, диффузную смешанную гистиоцитарную и лимфоцитарную лимфому, В-клеточную лимфому, острый лимфобластный лейкоз, диффузную крупноклеточную лимфому или неходжкинскую лимфому.

217. Способ по любому из пп. 192-210, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой рак предстательной железы.

218. Способ по любому из пп. 192-210, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой рак молочной железы.

219. Способ по п. 218, отличающийся тем, что указанный рак молочной железы представляет собой ER-положительный рак молочной железы, ER-отрицательный рак молочной железы, тройной положительный рак молочной железы или тройной отрицательный рак молочной железы.

220. Способ по любому из пп. 192-210, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой рак кости.

221. Способ по п. 220, отличающийся тем, что рак кости представляет собой саркому Юинга.

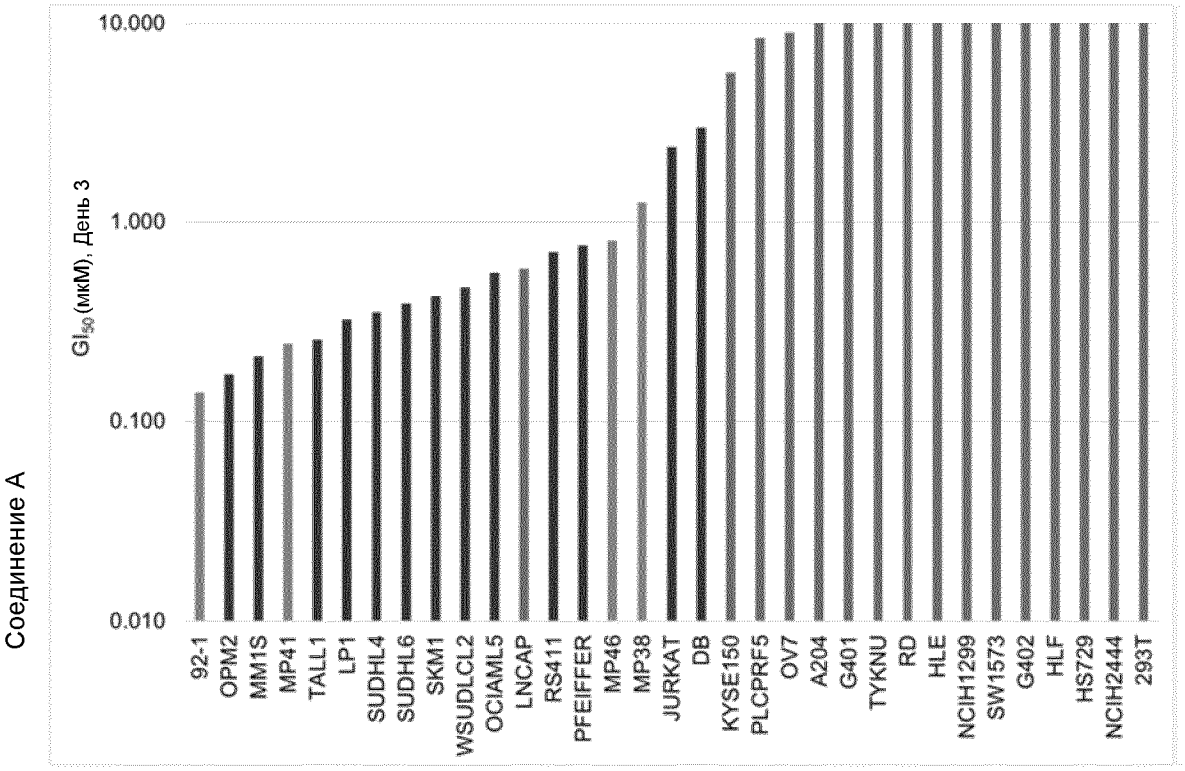
222. Способ по любому из пп. 192-210, отличающийся тем, что меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак кости, почечно-клеточная карцинома или гематологический рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

223. Способ по п. 222, отличающийся тем, что почечно-клеточная карцинома представляет собой транслокационную почечно-клеточную карциному семейства микрофтальмия-ассоциированного транскрипционного фактора (MITF).

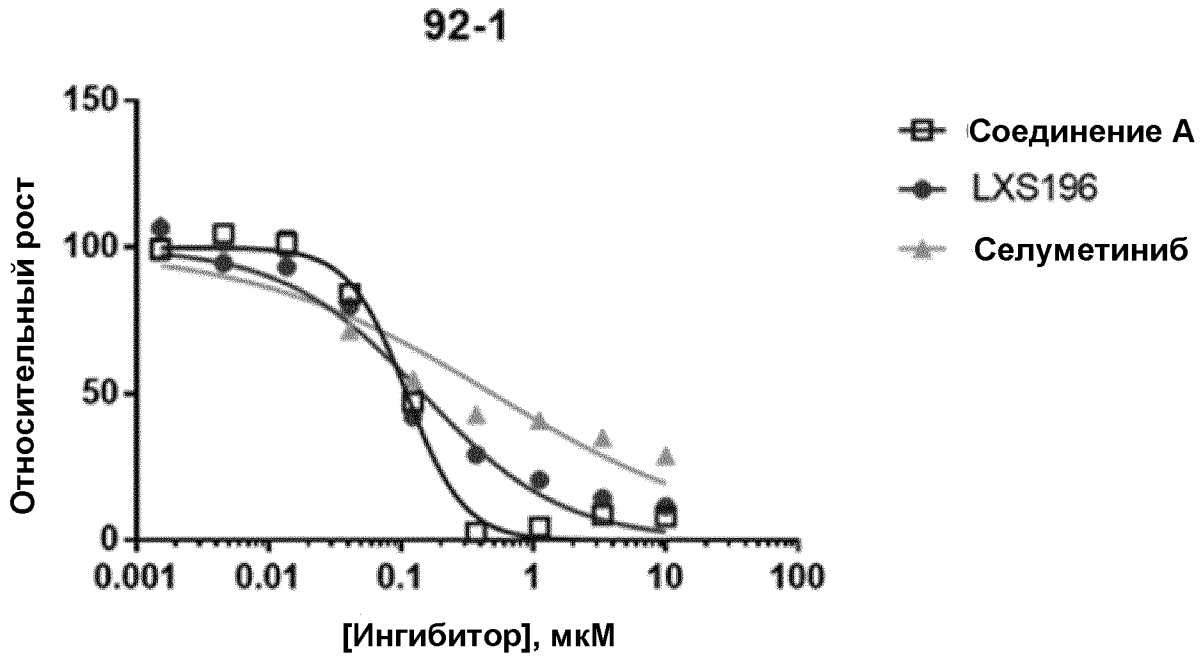
224. Способ лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-175 или фармацевтической композиции по п. 176.

225. Способ по п. 224, отличающийся тем, что ук азанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом семейства Retroviridae, семейства Hepadnaviridae, семейства Flaviviridae, семейства Adenoviridae, семейства Herpesviridae, семейства Papillomaviridae, семейства Parvoviridae, семейства Polyomaviridae, семейства Paramyxoviridae или семейства Togaviridae.

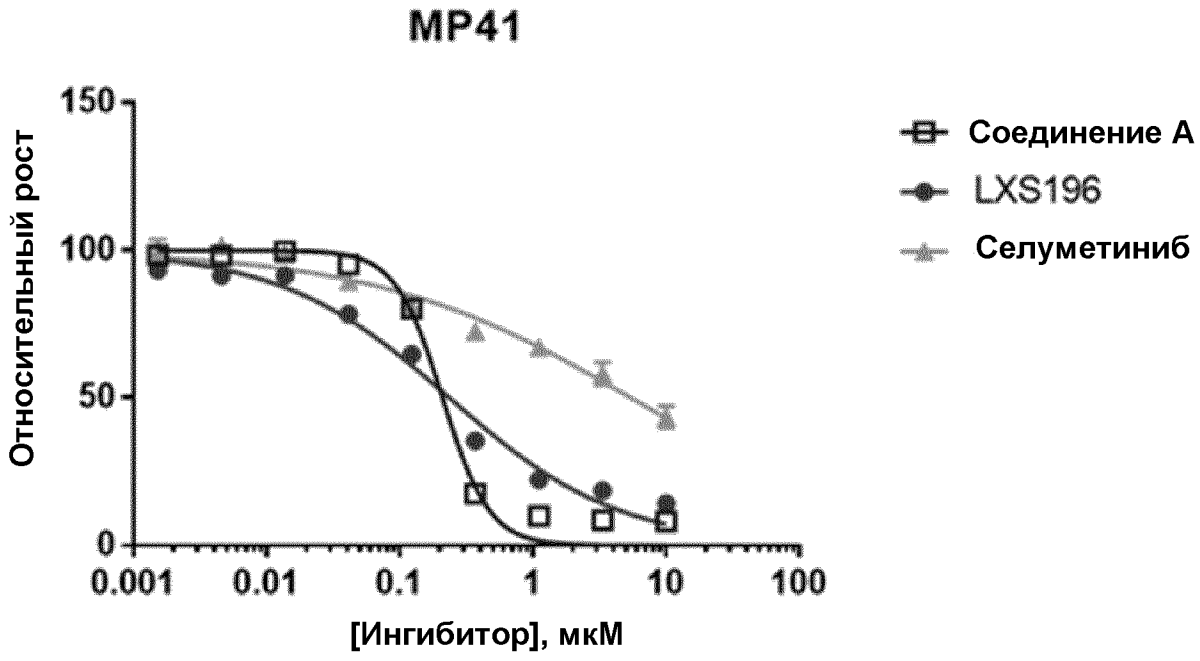
ФИГ. 1


Соединение А
GI50 (мкМ), День 3
10.000
1.000
0.100
0.010
92-1
OPM2
MM1S
MP41
TALL1
LP1
SUDHL4
SUDHL6
SKM1
WSUDLCL2
OCIAML5
LNCAP
RS411
PFEIFFER
MP46
MP38
JURKAT
DB
KYSE150
PLCPRF5
OV7
A204
G401
TYKNU
RD
HLE
NCIH1299
SW1573
G402
HLF
HS729
NCIH2444
293T

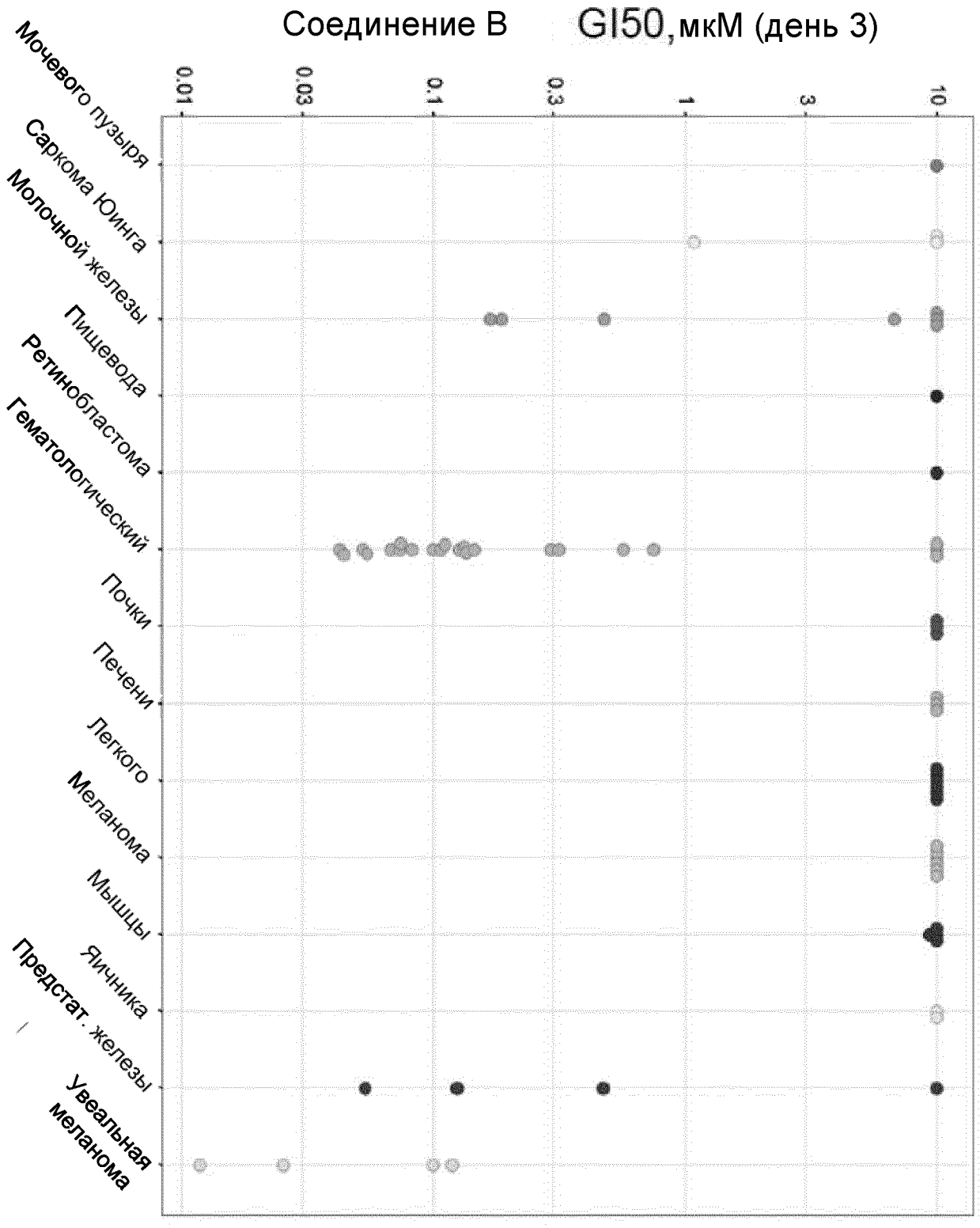
ФИГ. 2А


92-1
Относительный рост
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[Ингибитор], мкМ
Соединение А
LXS196
Селуметиниб

ФИГ. 2В


MP41
Относительный рост
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[Ингибитор], мкМ
Соединение А
LXS196
Селуметиниб

ФИГ. 3


Соединение B
GI50, мкМ (день 3)
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
Мочевого пузыря
Саркома Юинга
Молочной железы
Пищевода
Ретинобластома
Гематологический
Почки
Печени
Легкого
Меланома
Мышцы
Яичника
Предстат. железы
Увеальная меланома