(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292242 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.06

(22) Дата подачи заявки
2021.03.03

(51) Int. Cl. ***A61P 35/00*** (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)
C07D 277/54 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ eIF4E И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

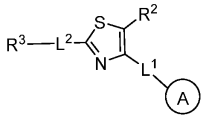
(31) **62/984,543**
(32) **2020.03.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/020597**
(87) **WO 2021/178488 2021.09.10**

(71) Заявитель:
ПИК ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Вандойсен Кристофер Л., Уолтс Алан Э., Ор Ят Сун (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, ингибирующие активность eIF4E, а также композиции и способы их применения.



(I)

202292242 A1

202292242 A1

ИНГИБИТОРЫ EIF4E И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применяемым для ингибирования эукариотического фактора инициации 4E (eIF4E). В изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

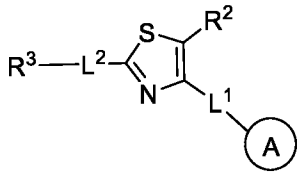
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Эукариотический фактор инициации 4E (eIF4E) представляет собой белок с молекулярной массой 24 кДа, который играет ключевую роль в инициации трансляции некоторых мРНК. При инициации трансляции мРНК eIF4E связывается с кэпом 7-метилгуанозином на 5'-конце мРНК и образует комплекс (называемый eIF4F) с белками, включая каркасный белок eIF4G и геликазу eIF4A. Образование комплекса 4F необходимо для инициации кэп-зависимой трансляции и, следовательно, связывание eIF4E с его когнатными партнерами является критическим событием в eIF4E-опосредованной трансляции.

[0003] Ряд исследований показал, что нарушение регуляции eIF4E важно для некоторых фенотипов рака, и поэтому eIF4E является потенциальной мишенью в области онкологии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящее время установлено, что соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов eIF4E. В одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (**I**):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные соответствуют определениям и описанию, представленным в данном документе.

[0005] Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний,

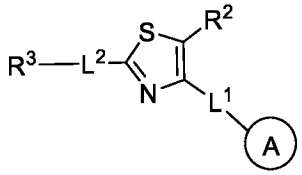
ассоциированных с eIF4E. Такие заболевания, нарушения или состояния включают клеточные пролиферативные нарушения (например, рак), такие как описанные в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание определенных вариантов осуществления изобретения

[0006] Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции являются применимыми в качестве ингибиторов eIF4E. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции могут ингибировать активность eIF4E и, таким образом, лечить определенные заболевания, такие как рак.

[0007] В настоящее время установлено, что соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов eIF4E. В одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I**:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$;

R^2 представляет собой галоген, R, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$ или $-S(O)_2N(R)_2$;

L^2 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена

углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, -$S(O)_2$- или –Cy-;

R^3 представляет собой -CN, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -N(R)-C(O)-R, -N(R)-C(O)-OR, -$S(O)_2$-$N(R)_2$, -$S(O)_2$-N(R)-C(O)R, -C(O)-N(R)-$S(O)_2$R, -C(=NR)-$N(R)_2$, -N(R)-C(=NR)-$N(R)_2$ или 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, независимо имеющее 1–4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

-Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную –C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Соединения и определения

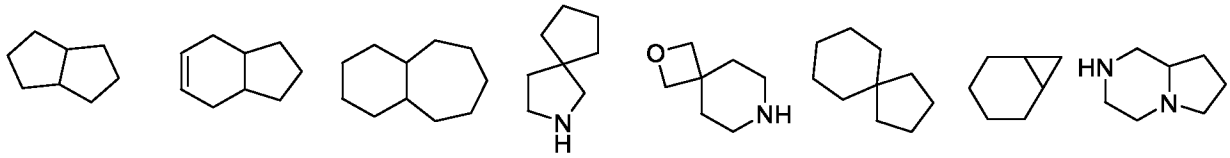
[0008] Соединения по настоящему изобретению включают те, которые в целом описаны в данном документе, и дополнительно проиллюстрированы по классам, подклассам и видам, описанным в данном документе. При использовании в данном документе применяются следующие определения, если не указано иное. В целях данного изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry,” 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в

данный документ посредством ссылки.

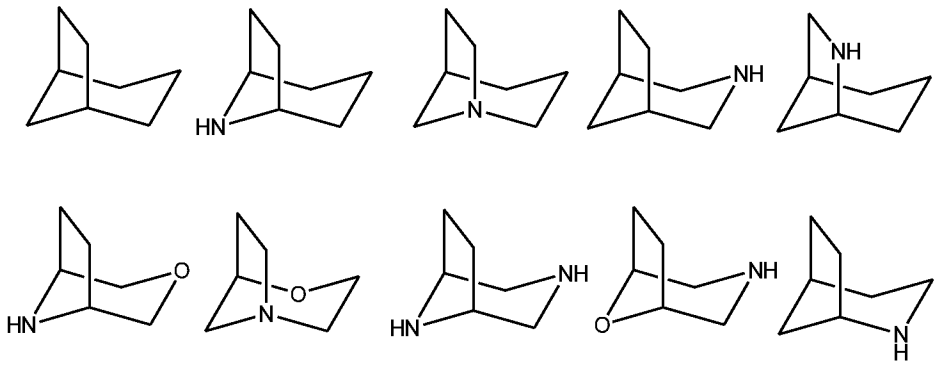
[0009] В контексте данного документа термин «алифатический» или «алифатическая группа» означает линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или, которая содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород, или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или, который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим (также именуемым в настоящем документе «карбоциклом», «циклоалифатическим» или «циклоалкилом»), соединением, имеющим одну точку присоединения к оставшейся части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1–6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1–5 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1–4 алифатических атома углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1–3 алифатических атомов углерода, а в еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1–2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C_3-C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным или, который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим, который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

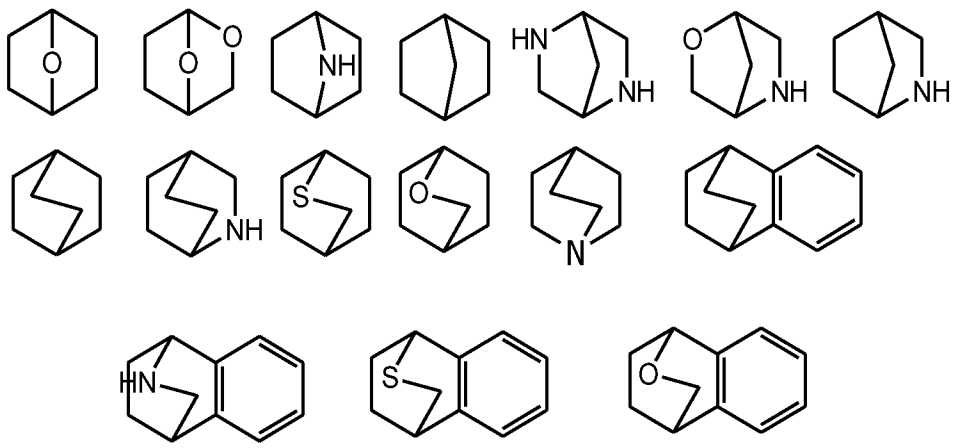
[0010] В контексте данного документа термин «бициклическое кольцо» или «бициклическая кольцевая система» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или имеющей одно или более ненасыщенных звеньев, имеющей один или более общих атомов между двумя кольцами кольцевой системы. Таким образом, термин включает любую допустимую конденсацию колец, такие как *орто*-конденсированное или спироциклическое кольцо. В контексте данного документа термин «гетеробициклический» представляет собой подмножество термина «бициклический», для которого требуется, чтобы один или более гетероатомов присутствовали в одном или обоих кольцах бицикла. Такие гетероатомы могут присутствовать в кольцевых соединениях и необязательно замещены и могут быть выбраны из азота (включая N-оксиды), кислорода, серы (включая окисленные формы, такие как

сульфоны и сульфонаты), фосфора (включая окисленные формы, такие как фосфаты), бора и т.д. В некоторых вариантах осуществления бициклическая группа имеет 7–12 членов в кольце и 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В контексте данного документа термин «мостиковый бицикл» относится к любой бициклической кольцевой системе, т. е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, имеющей по меньшей мере один мостик. Согласно определению IUPAC, «мостик» представляет собой неразветвленную цепочку атомов или атом или валентную связь, соединяющую два мостика, где «голова мостика» — это любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа имеет 7–12 членов в кольце и 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают указанные ниже группы, в которых каждая группа присоединена к остальной части молекулы на любом замещаемом атоме углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, как указано для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно любой замещаемый атом азота мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Иллюстративные бициклические кольца включают:



Иллюстративные мостиковые бициклы включают:





[0011] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0012] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе, которая замещена одним или большим количеством атомов галогена.

[0013] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизированную форму любого основного азота; замещаемый атом азота гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

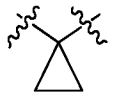
[0014] В контексте данного документа термин «ненасыщенный» означает, что фрагмент имеет одно или более звеньев или одно или более ненасыщенных звеньев.

[0015] В контексте данного документа термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная углеводородная цепь» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются линейными или разветвленными, как определено в данном документе.

[0016] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $–(CH_2)_n–$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[0017] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу,

содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[0018] В контексте данного документа термин «циклопропиленил» относится к двухвалентной циклопропильной группе следующей структуры:  .

[0019] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0020] Термин «арил», употребляемый отдельно или в качестве части более крупного фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил» относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и, где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов в кольце. Термин «арил» может применяться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, помимо прочего, фенил, бифенил, нафтил, бинафтил, антрацил и т.п., которые могут иметь один или более заместителей. Также в объем термина «арил», как он применяется в данном документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более не ароматических колец, например, инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и тому подобное.

[0021] Термины «гетероарил» и «гетероар–», употребляемые отдельно или в качестве части более крупного фрагмента, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкокси», относятся к группам, имеющим от 5 до 10 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6 или 9 атомов в кольце; имеющим 6, 10 или 14 πэлектронов разделенных в циклической системе и имеющим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере, и включает любую окисленную форму азота или серы, и любую кватернизированную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, помимо прочего, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В контексте данного документа термины «гетероарил» и «гетероар-» также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклильных колец, при этом радикал или место присоединения находится на

гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3–b]–1,4–оксазин–3(4H)–он. Гетероарильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероарил» может применяться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматическая группа», любой из которых включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, при этом алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0022] В контексте данного документа термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным и имеет, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, как определено выше. При применении в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может быть обозначен N (как в 3,4-дигидро-2*H*–пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

[0023] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к соседней группе через любой гетероатом или атом углерода с образованием стабильной структуры, и любой из атомов в кольце может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, помимо прочего, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. В контексте данного документа термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» применяются взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа

может быть моно– или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, при этом алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0024] В контексте данного документа термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата колец, имеющих множество участков ненасыщенности, но не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов, как определено в данном документе.

[0025] В соответствие с описанием в данном документе, соединения согласно изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В общем, термин «замещенный», которому предшествует или не предшествует термин «необязательно», означает, что один или более атомов обозначенного фрагмента замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждой замещаемой позиции группы, а когда существует возможность замещения более одной позиции в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждой позиции. Комбинации заместителей, предусмотренных в этом изобретении, предпочтительно представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. В контексте данного документа термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий, обеспечивающих их получение, выявление и, в определенных вариантах осуществления, их выделение, очистку и применение для одной или более целей, описанных в данном документе.

[0026] Каждый необязательный заместитель на замещаемом углероде представляет собой одновалентный заместитель, независимо выбранный из галогена; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$, который может быть замещен R°; –CH=CHPh, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-пиридил, который может быть замещен R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR–$, SC(S)SR°; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; –C(S)SR°; –SC(S)SR°, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; $–C(O)CH_2C(O)R°$; –

C(NOR°)R°; -$(CH_2)_{0-4}$SSR°; –$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$R°; –$(CH_2)_{0-4}$S(O)$_2$OR°; –$(CH_2)_{0-4}$OS(O)$_2$R°; –S(O)$_2$NR°$_2$; –S(O)(NR°)R°; –S(O)$_2$N=C(NR°$_2$)$_2$; -$(CH_2)_{0-4}$S(O)R°; -N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$; –N(R°)S(O)$_2$R°; –N(OR°)R°; –C(NH)NR°$_2$; –P(O)$_2$R°; -P(O)R°$_2$; -OP(O)R°$_2$; –OP(O)(OR°)$_2$; SiR°$_3$; –(C_{1-4} линейный или разветвленный алкилен)O–N(R°)$_2$; или –(C_{1-4} линейный или разветвленный алкилен)C(O)O–N(R°)$_2$.

[0027] Каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, –CH_2Ph, –O(CH_2)$_{0-1}$Ph, -CH_2-(5–6-членное гетероарильное кольцо) или 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, в двух независимых случаях R°, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены двухвалентным заместителем на насыщенном атоме углерода R°, выбранным из =O и =S; или каждый R° необязательно замещен одновалентным заместителем, независимо выбранным из галогена, –$(CH_2)_{0-2}R^•$, –(halo$R^•$), –$(CH_2)_{0-2}$OH, –$(CH_2)_{0-2}OR^•$, –$(CH_2)_{0-2}$CH($OR^•$)$_2$; -O(halo$R^•$), –CN, –N_3, –$(CH_2)_{0-2}$C(O)$R^•$, –$(CH_2)_{0-2}$C(O)OH, –$(CH_2)_{0-2}$C(O)$OR^•$, –$(CH_2)_{0-2}SR^•$, –$(CH_2)_{0-2}$SH, –$(CH_2)_{0-2}NH_2$, –$(CH_2)_{0-2}$NH$R^•$, –$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$, –NO_2, –Si$R^•_3$, –OSi$R^•_3$, -C(O)$SR^•$, –(C_{1-4} линейный или разветвленный алкилен)C(O)$OR^•$ или –S$SR^•$.

[0028] Каждый • независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, –CH_2Ph, –O(CH_2)$_{0-1}$Ph или 5–6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, или сера, и где каждый $R^•$ является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенами; или причем необязательный заместитель на насыщенном атоме углерода представляет собой двухвалентный заместитель, независимо выбранный из =O, =S, =NNR^*_2, =NNHC(O)R^*, =NNHC(O)OR^*, =NNHS(O)$_2R^*$, =NR^*, =NOR^*, –O(C(R^*_2))$_{2-3}$O– или –S(C(R^*_2))$_{2-3}$S–, или двухвалентный заместитель, связанный с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы представляет собой –O(CR^*_2)$_{2-3}$O–, где причем в каждом независимом случае R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы или незамещенного 5–6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0029] Когда R^* представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, R^* необязательно замещен галогеном,–$R^•$, -(галоген $R^•$), -OH, –$OR^•$, –O(галоген $R^•$), –CN, –C(O)OH, –

C(O)OR•, –NH_2, –NHR•, –$NR•_2$ или –NO_2, где каждый R• независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0-1}$Ph или 5–6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый R• является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенами.

[0030] Необязательный заместитель замещаемого азота независимо представляет собой –R†, –$NR†_2$, –C(O)R†, –C(O)OR†, –C(O)C(O)R†, –$C(O)CH_2C(O)R†$, -$S(O)_2R†$, -$S(O)_2NR†_2$, –C(S)$NR†_2$, –C(NH)$NR†_2$ или –N(R†)$S(O)_2R†$; где каждый R† независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, незамещенный –OPh или незамещенное 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или в двух независимых случаях R†, взятые вместе с их промежуточными атомами образуют незамещенное 3–12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы где, когда R† представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, R† необязательно замещен галогеном, –R•, -(галоген R•), -OH, –OR•, –O(галоген R•), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR•, –NH_2, –NHR•, –$NR•_2$ или –NO_2, где каждый R• независимо выбран из C_{1-4} алифатических, –CH_2Ph, –$O(CH_2)_{0-1}$Ph или 5–6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый R• является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенами.

[0031] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и соизмеримы разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge et al., подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в публикации, представленной в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая

кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензенсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитран, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2–гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2–нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3–фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-–толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т. д.

[0032] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4}$алкилов$)_4$. Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, образуемые с участием противоионов, такие как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

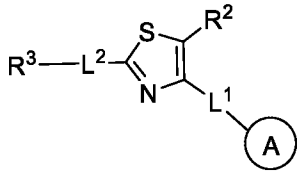
[0033] Если не указано иное, структуры, описанные в данном документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметричного центра, изомеры двойной связи Z и E и конформационные изомеры Z и E. Следовательно, одиночные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси представленных соединений входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно изобретению входят в объем изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, описанные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, включая замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод, входят в объем данного изобретения. Такие соединения являются применимыми, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в методах биологического анализа или в качестве терапевтических средств в соответствии с данным изобретением. В определенных вариантах осуществления фрагмент с активной нагрузкой R^1 предложенного соединения содержит один или более атомов дейтерия.

[0034] В контексте данного документа термин «ингибитор» определяется как соединение, которое связывается с eIF4E и/или ингибирует его с измеримой аффинностью. В определенных вариантах осуществления ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания менее чем около 100 μM, менее чем около 50 μM, менее чем около 22,5 мкМ, менее чем около 15 мкМ или менее чем около 7,5 мкМ.

[0035] Термины «измеримая аффинность» и «измеримое ингибирование» в контексте данного документа означают измеримое изменение активности eIF4E между образцом, содержащим соединение по настоящему изобретению или его композицию, и eIF4E, и эквивалентным образцом, содержащим eIF4E, в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов осуществления

[0036] В одном аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I**:



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$;

R^2 представляет собой галоген, R, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$ или $-S(O)_2N(R)_2$;

L^2 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$ или –Cy-;

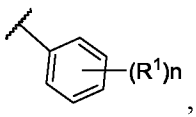
R^3 представляет собой –CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)$N(R)_2$, -N(R)-C(O)-R, -N(R)-C(O)-OR, -$S(O)_2$-$N(R)_2$, -$S(O)_2$-N(R)-C(O)R, -C(O)-N(R)-$S(O)_2$R, -C(=NR)-$N(R)_2$, -N(R)-C(=NR)-$N(R)_2$ или 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, независимо имеющее 1–4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

-Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную –C_{1-6} алифатическую группу или необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0037] Как в целом определено выше, кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0038] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил.

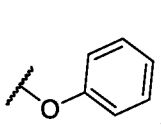
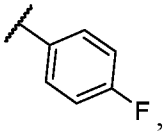
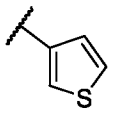
[0039] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 

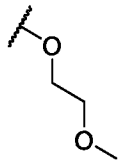
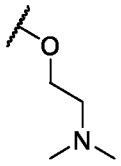
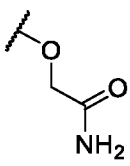
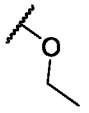
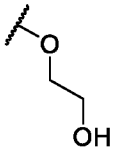
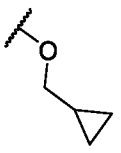
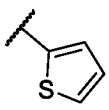
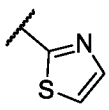
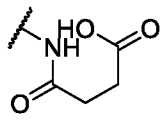
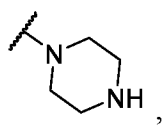
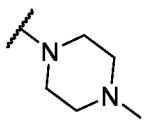
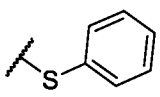
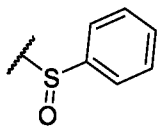
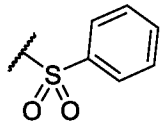
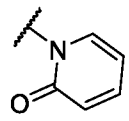
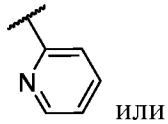
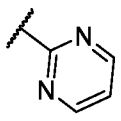
, где каждый R^1 независимо представляет собой галоген, R, -$N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или -$S(O)_2$R; n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и каждый R независимо соответствует

описанию, представленному в данном документе.

[0040] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой –Cl. В некоторых вариантах осуществления , R^1 представляет собой –F.

[0041] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой R, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-N(R)_2$, где каждый R независимо соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой –OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -SR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -C(O)OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-S(O)_2R$, где R соответствует описанию, представленному в данном документе.

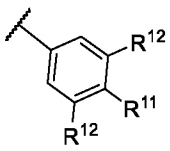
[0042] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород, -Cl, $-CH_3$, -F, $-CF_3$, $-OCH_3$, , , -OH, $-SCH_3$,  или .

[0043] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой , , , , , , , , , , , , , , ,  или .

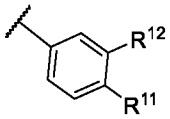
[0044] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

[0045] В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 4. В некоторых вариантах осуществления n равно 5.

[0046] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой



, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2$, где каждый R независимо представляет собой R, независимо соответствует описанию R, представленному в данном документе.

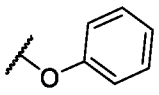
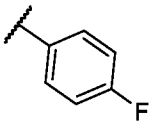
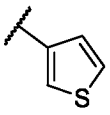
[0047] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 

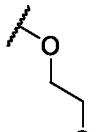
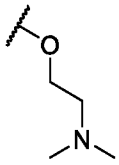
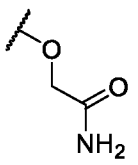
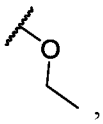
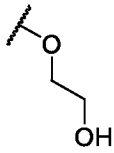
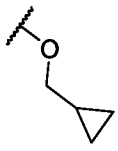
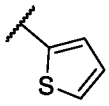
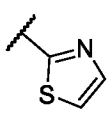
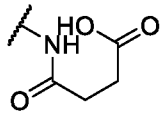
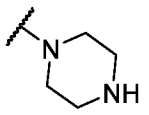
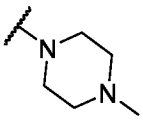
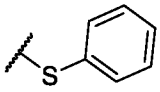
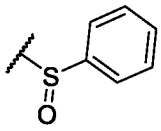
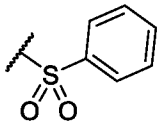
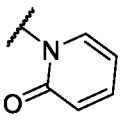
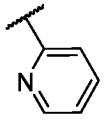
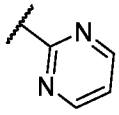
, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$, где каждый R независимо соответствует описанию, представленному в данном документе.

[0048] В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой R, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{11}представляет собой $-N(R)_2$, де каждый R независимо соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой -OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой -SR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой -C(O)OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-S(O)_2R$, где R соответствует описанию, представленному в данном документе.

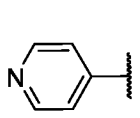
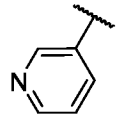
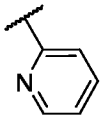
[0049] В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой R, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $-N(R)_2$, де каждый R независимо соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -SR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -C(O)OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $-S(O)_2R$, где R соответствует описанию, представленному в данном документе.

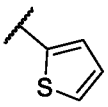
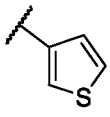
[0050] В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород, -Cl, -

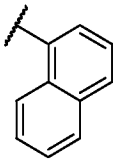
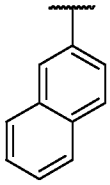
CH_3, -F, $-OCH_3$, , , -OH, $-SCH_3$,  или .

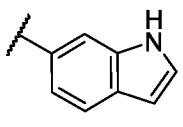
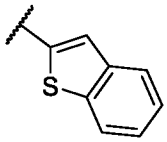
[0051] В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-CF_3$, , , , , , , , , , , , , , , ,  или .

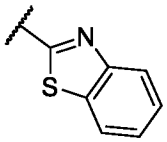
[0052] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{12} не является водородом. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -Cl, $-OCH_3$, H, $-CH_3$, -F или $-CF_3$.

[0053] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный ,  или . В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно

замещенный  или .

[0054] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 8–10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 8-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный  или .

[0055] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 8–10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 8-членное бициклическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный индол. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный  или



[0056] В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

[0057] Как в целом определено выше, L^1 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$.

[0058] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой связь.

[0059] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой незамещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, причем 1 метиленовое звено углеводородной цепи заменено на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, причем 2 метиленовых звена углеводородной цепи независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$.

[0060] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой $–CH_2-$.

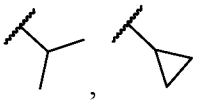
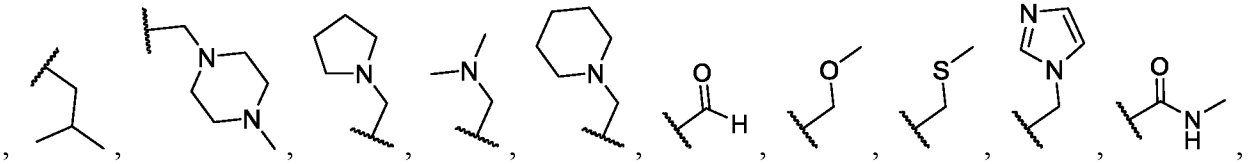
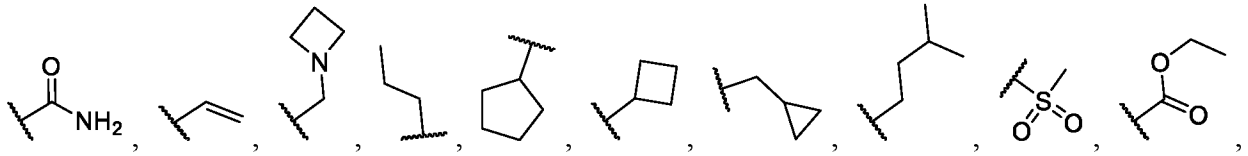
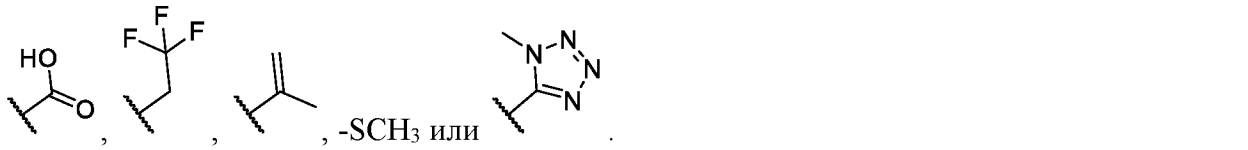
[0061] В некоторых вариантах L^1 выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

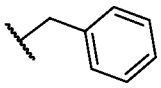
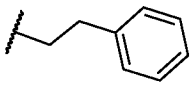
[0062] Как в целом определено выше, R^2 представляет собой галоген, R, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2$ OR $-S(O)_2N(R)_2$.

[0063] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой –OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой –SR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2OR$. В некоторых вариантах осуществления R^2

представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$.

[0064] В некоторых вариантах осуществления R^2 не является водородом.

[0065] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, , , , , -SCH_3 или .

[0066] В вариантах осуществления R^2 представляет собой  или .

[0067] В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

[0068] Как в целом определено выше, L^2 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$ или –Cy-.

[0069] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой связь.

[0070] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$ или –Cy-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой незамещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, причем 1 метиленовое звено углеводородной цепи заменено на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$ или –Cy-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или

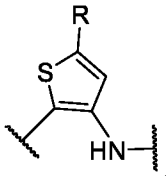
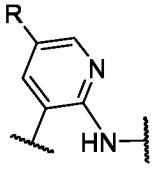
разветвленную углеводородную цепь, причем 2 метиленовых звена углеводородной цепи независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, -$S(O)_2$- или –Cy-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 3 метиленовых звена углеводородной цепи независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, -$S(O)_2$-или –Cy-. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, причем 4 метиленовых звена углеводородной цепи независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, -$S(O)_2$- или –Cy-.

[0071] В некоторых вариантах осуществления L^2 не присоединяется к тиазольному фрагменту через карбоксамидный или сульфонамидный фрагмент.

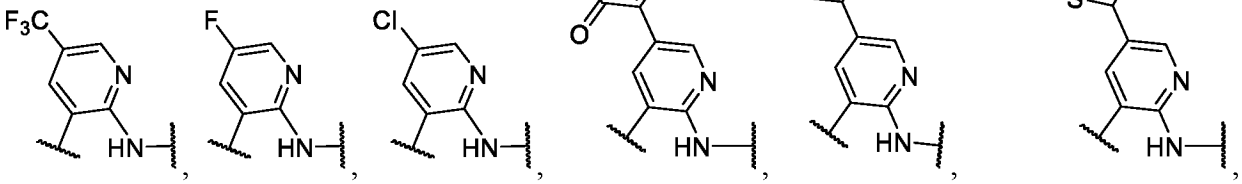
[0072] В некоторых вариантах осуществления L^2 не присоединяется к тиазольному фрагменту через диазольный фрагмент.

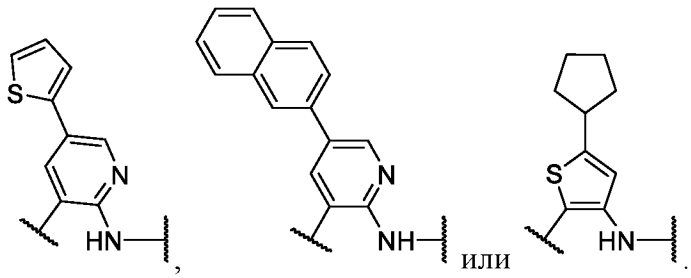
[0073] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, причем 2 метиленовых звена углеводородной цепи независимо заменены на –N(R)- и –Cy-.

[0074] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой –Cy-N(R)-, где -Cy- и R независимо соответствуют описанию, представленному в данном документе.

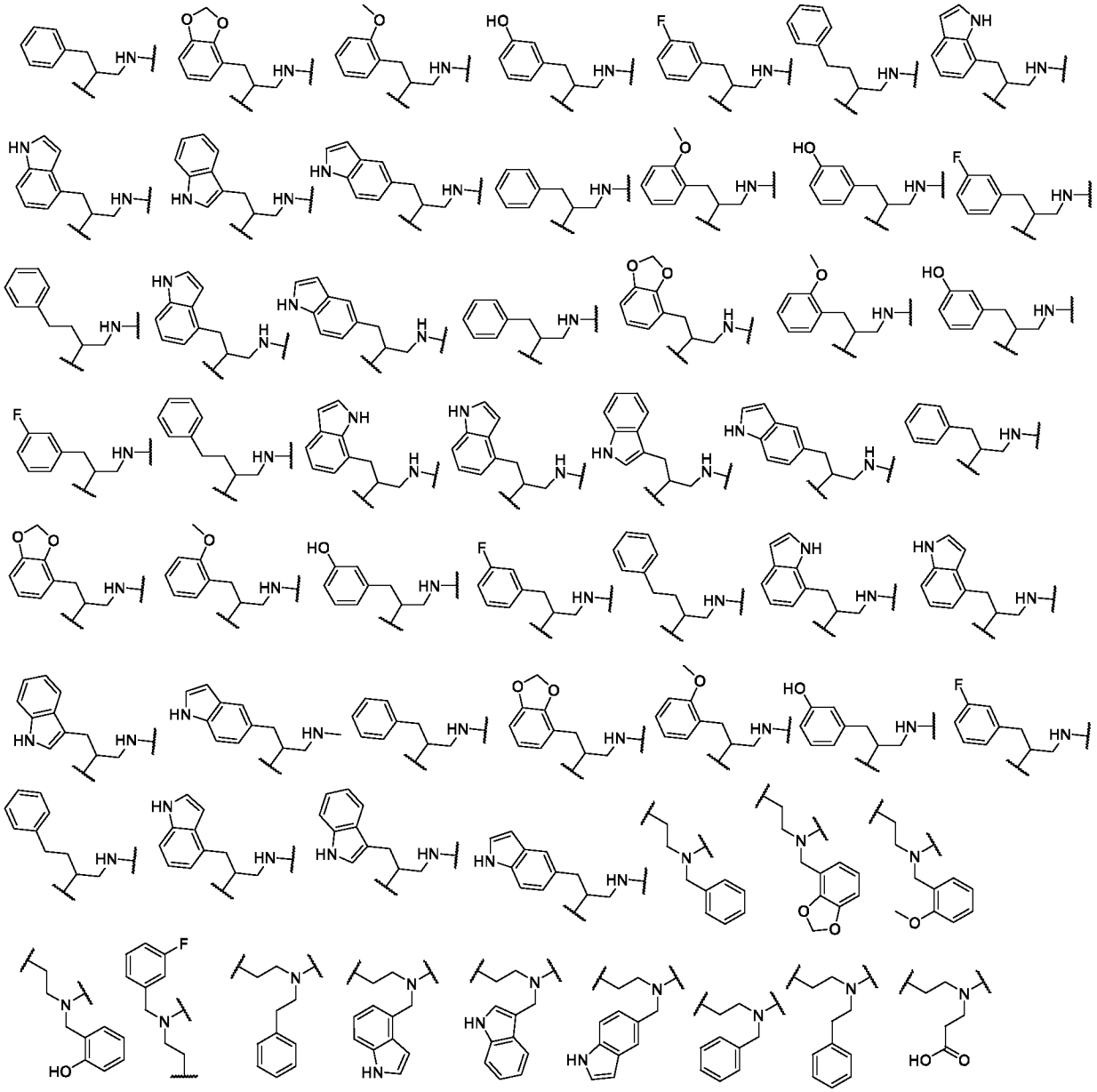
[0075] В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой , где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой , где R соответствует описанию, представленному в данном документе.

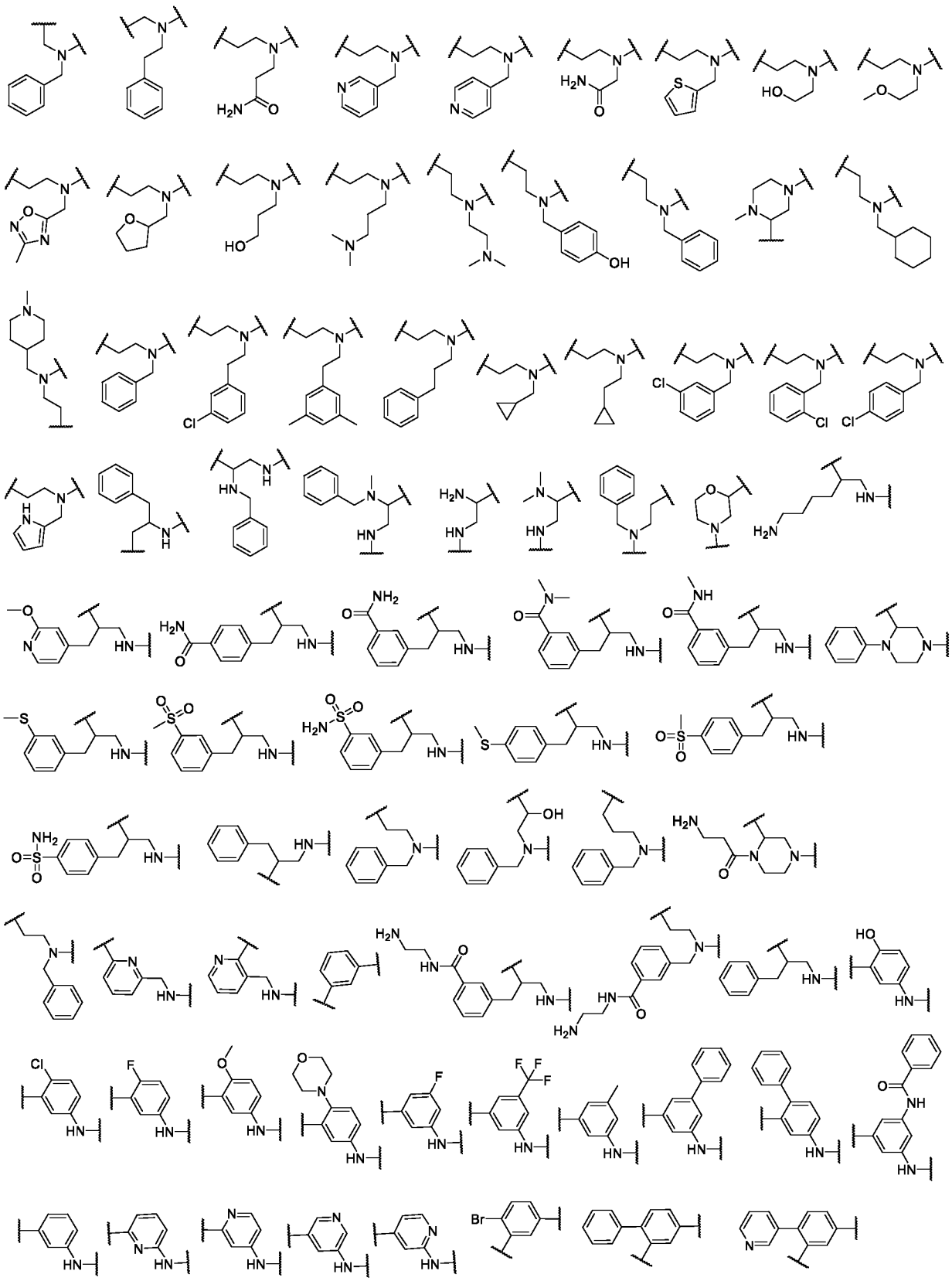
[0076] В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой

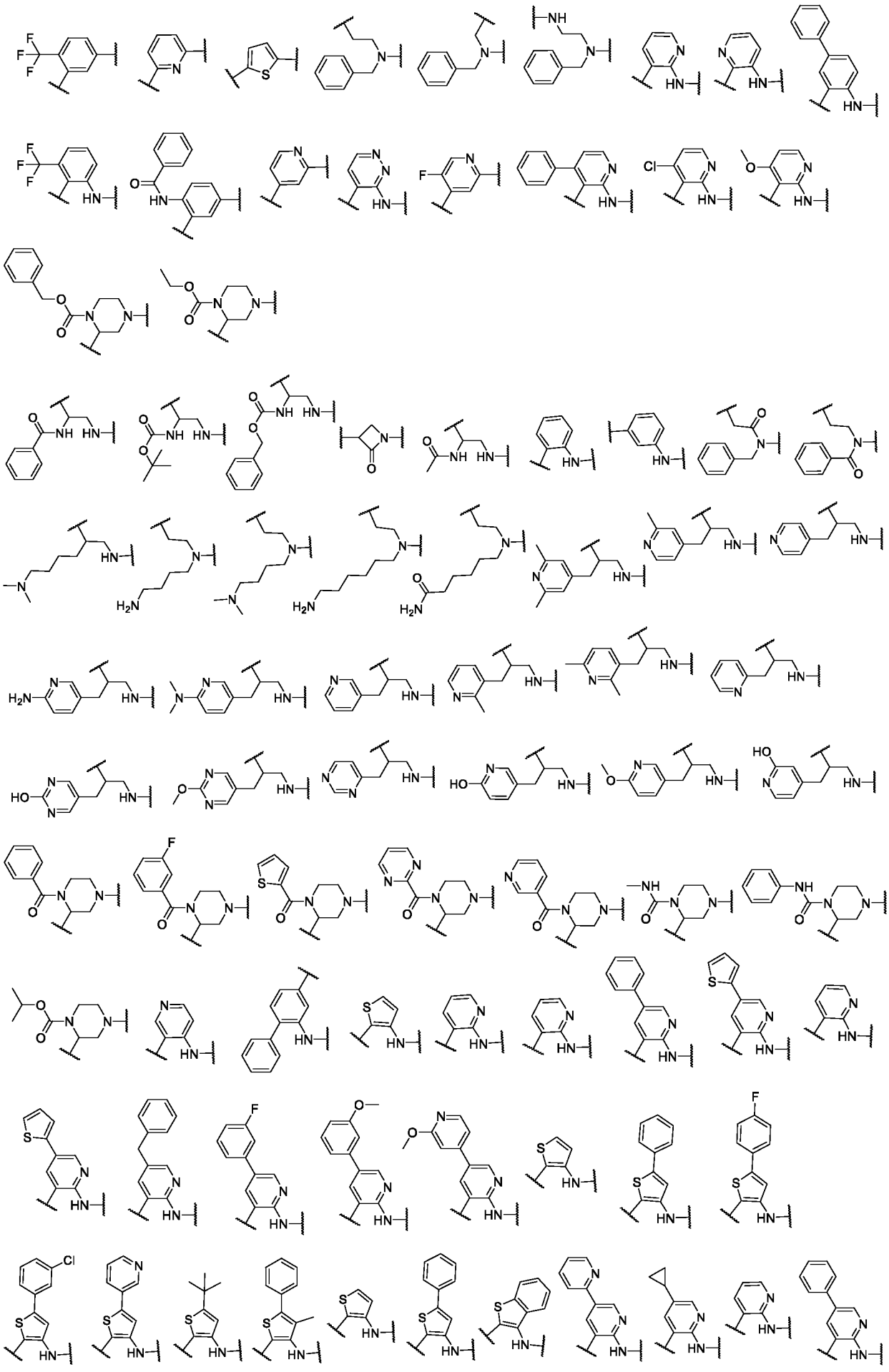




[0077] В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из следующего:



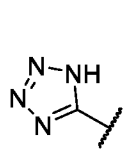
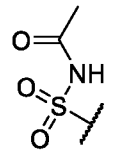
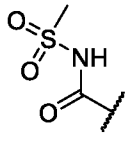
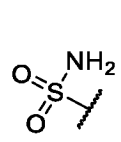
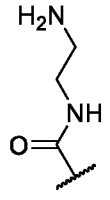
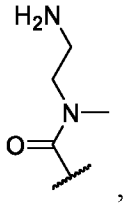
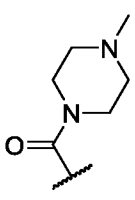
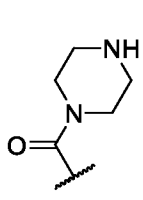
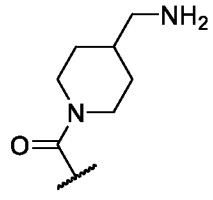
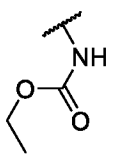
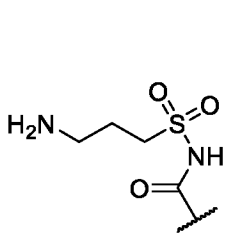
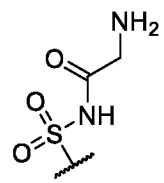
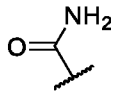
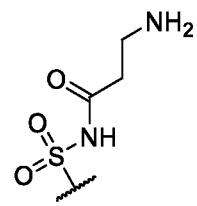
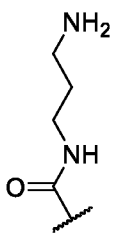
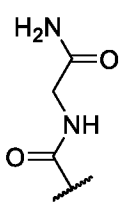
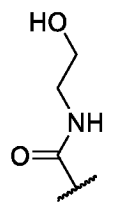


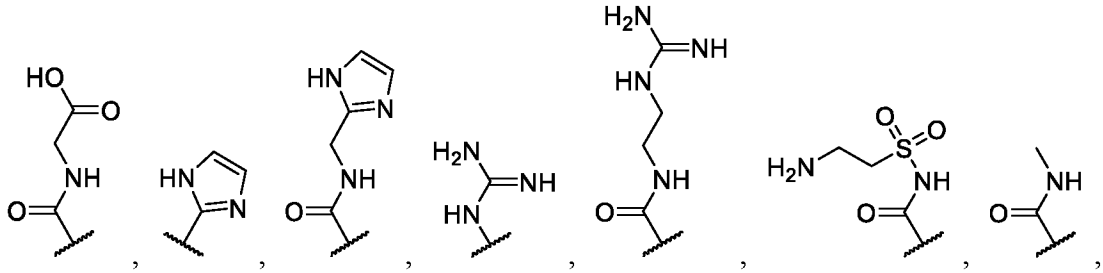


[0078] В некоторых вариантах L^2 выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

[0079] Как в целом определено выше, R^3 представляет собой –CN, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)N(R)$_2$, -N(R)-C(O)-R, -N(R)-C(O)-OR, -S(O)$_2$-N(R)$_2$, -S(O)$_2$-N(R)-C(O)R, -C(O)-N(R)-S(O)$_2$R, -C(=NR)-N(R)$_2$, -N(R)-C(=NR)-N(R)$_2$ или 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, независимо имеющее 1–4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы.

[0080] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой –CN. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(O)N(R)$_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(R)-C(O)-R. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(R)-C(O)-OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(O)$_2$-N(R)$_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -S(O)$_2$-N(R)-C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(O)-N(R)-S(O)$_2$R. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -C(=NR)-N(R)$_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -N(R)-C(=NR)-N(R)$_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0081] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой –COOH. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой –CN, , , , , , , , , , , , , , , , , .



[0082] В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

[0083] Как в целом определено выше, -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0084] В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенный фенилен.

[0085] В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления –Cy– представляет собой необязательно замещенное двухвалентное пиридиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное пиридазиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное тиофеновое кольцо.

[0086] В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо.

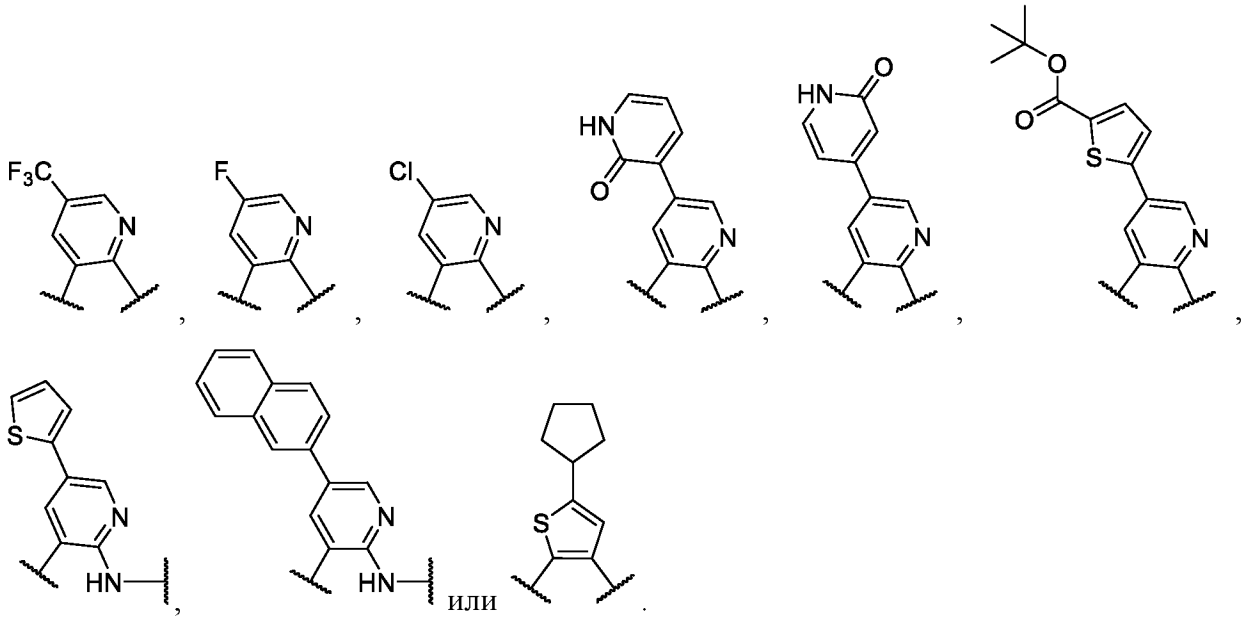
[0087] В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или

частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное морфолиновое кольцо. В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное пиперазиновое кольцо.

[0088] В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 8-, 9- или 10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное бензотиофеновое кольцо.

[0089] В некоторых вариантах осуществления -Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0090] В некоторых вариантах осуществления изобретения, -Cy- представляет собой

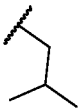
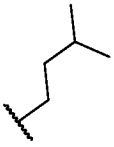


[0091] В некоторых вариантах -Cy- выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

[0092] Как в целом определено выше, R представляет собой водород, необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу или необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома,

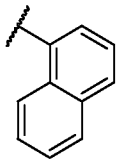
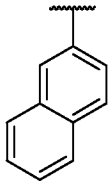
независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

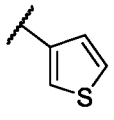
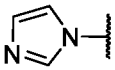
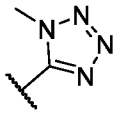
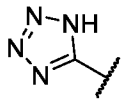
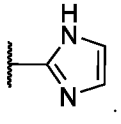
[0093] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород.

[0094] В некоторых вариантах осуществления R необязательно замещен $-C_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой замещенный $-C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный фенильной группой, причем фенильная группа необязательно замещена. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный фенильной группой, причем фенильная группа замещена 1, 2, 3, 4 или 5 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой .

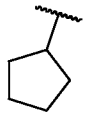
[0095] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил, замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 раз $-C_{1-6}$ алкилом, причем $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

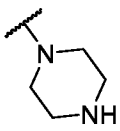
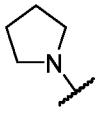
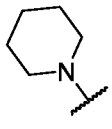
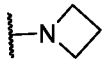
[0096] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8–10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 8-

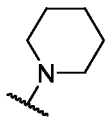
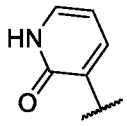
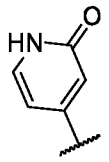
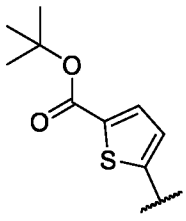
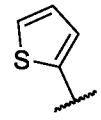
членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 9-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 10-членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный  или .

[0097] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой представляет собой необязательно замещенное 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое необязательно замещено 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный .

[0098] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенное 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично

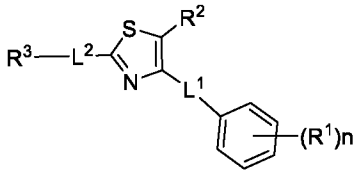
ненасыщенное карбоциклическое кольцо, замещенное 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, замещенное 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-C_{1-6}$ алкилом, причем $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный .

[0099] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой представляет собой необязательно замещенное 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещено 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещено 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-C_{1-6}$ алкилом, причем $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно

замещенный . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой Cl.

[00100] В некоторых вариантах осуществления R выбран из элементов, представленных в Таблице 1 ниже.

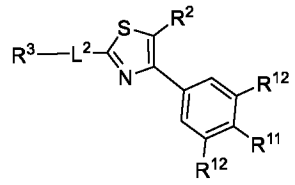
[00101] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы II:



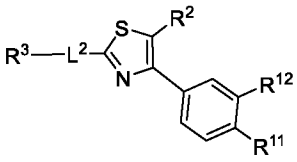
(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^2, R^3, L^1, L^2 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

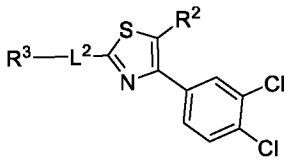
[00102] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул II-a–II-d:



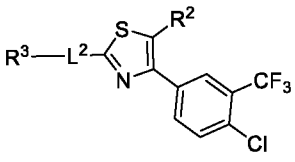
(II-a)



(II-b)



(II-c)

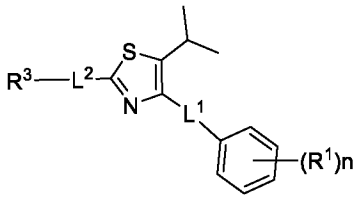


(II-d)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11}, R^{12}, R^2, R^3 и L^2 соответствует

описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

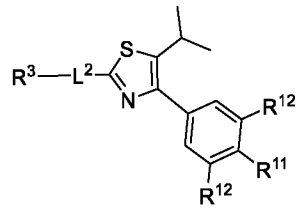
[00103] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы III:



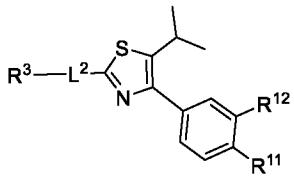
(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^3, L^1, L^2 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

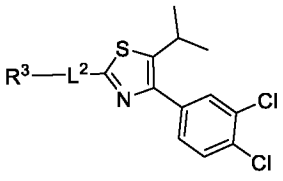
[00104] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул III-a–III-d:



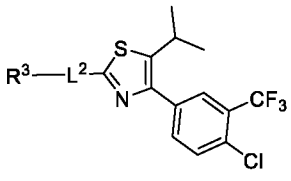
(III-a)



(III-b)



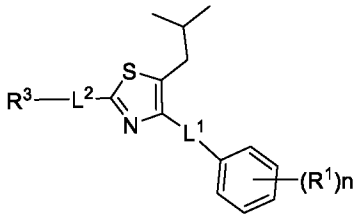
(III-c)



(III-d)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11}, R^{12}, R^3 и L^2 соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

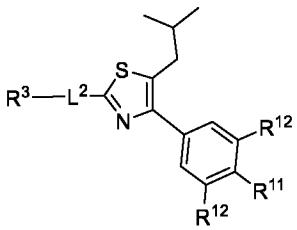
[00105] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы IV:



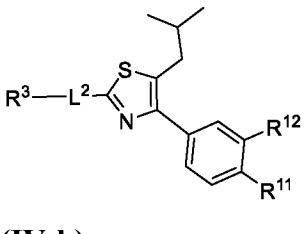
(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^3, L^1, L^2 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

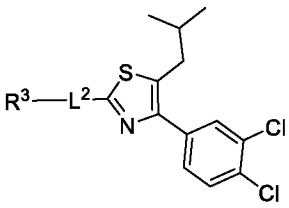
[00106] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул IV-a–IV-d:



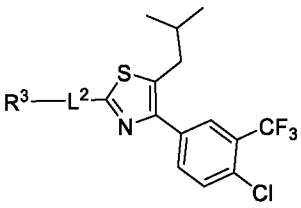
(IV-a)



(IV-b)



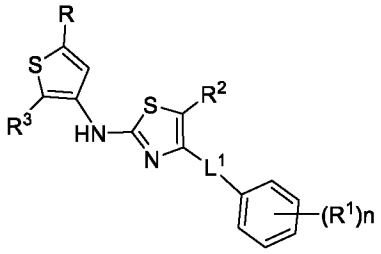
(IV-c)



(IV-d)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11}, R^{12}, R^3 и L^2 соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

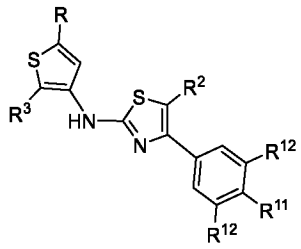
[00107] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы V:



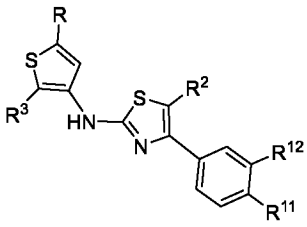
(V)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^2, R^3, R, L^1 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

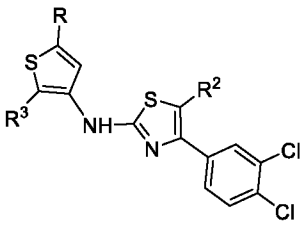
[00108] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул V-a–V-d:



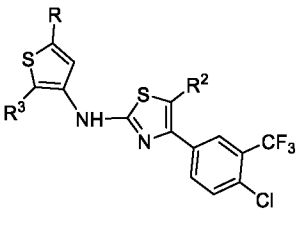
(V-a)



(V-b)



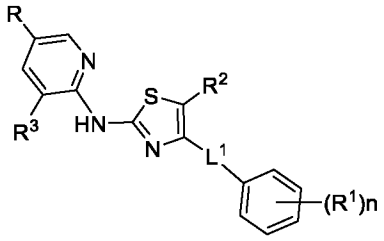
(V-c)



(V-d)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11}, R^{12}, R^2, R^3 и R соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

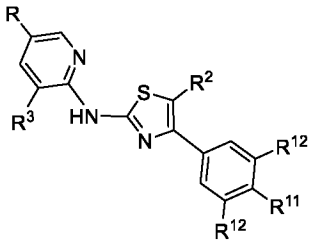
[00109] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы VI:



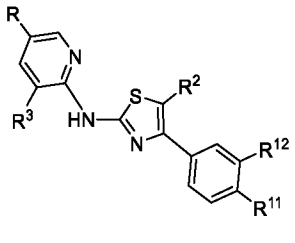
(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^2, R^3, R, L^1 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

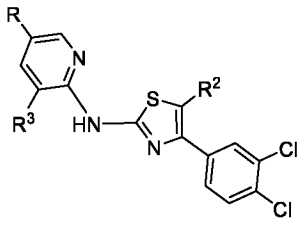
[00110] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул VI-a–VI-d:



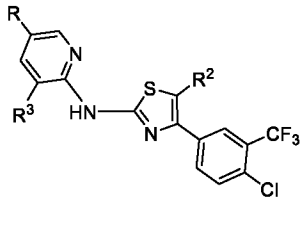
(VI-a)



(VI-b)



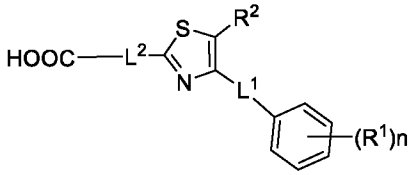
(VI-c)



(VI-d)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11}, R^{12}, R^2, R^3 и R соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

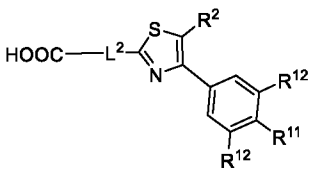
[00111] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы VII:

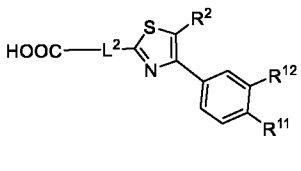


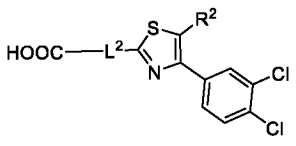
(VII)

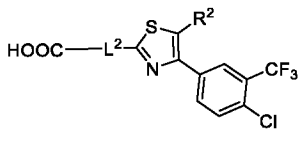
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^2, L^1, L^2 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

[00112] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул VII-a–VII-d:







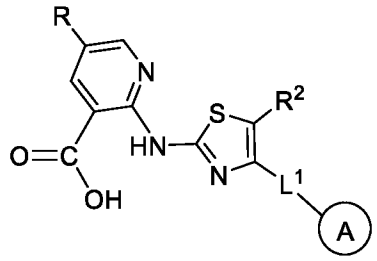


(VII-d)

(VII-a) **(VII-b)** **(VII-c)**

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{11}, R^{12}, R^2 и L^2 соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

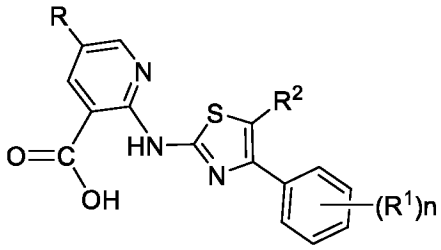
[00113] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы VIII:



(VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R^2, L^1 и кольца A соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

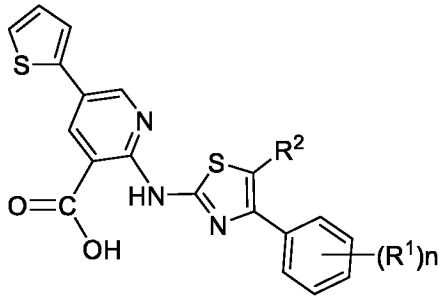
[00114] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы VIII-a:

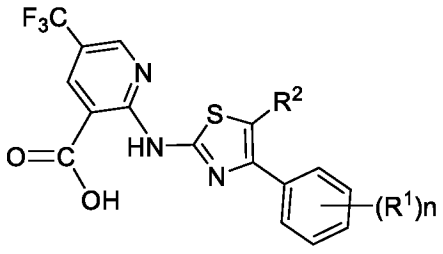


(VIII-a)

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R, R^2, R^1 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

[00115] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формул VIII-b или VIII-C:

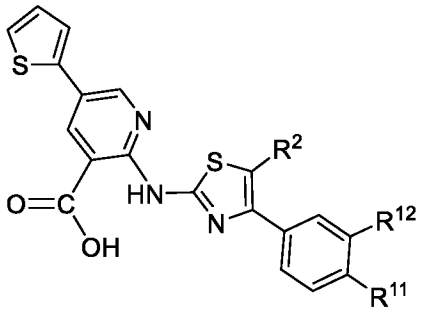




(VIII-b) **(VIII-c)**

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2, R^1 и n соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации.

[00116] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы VIII-d:



(VIII-d)

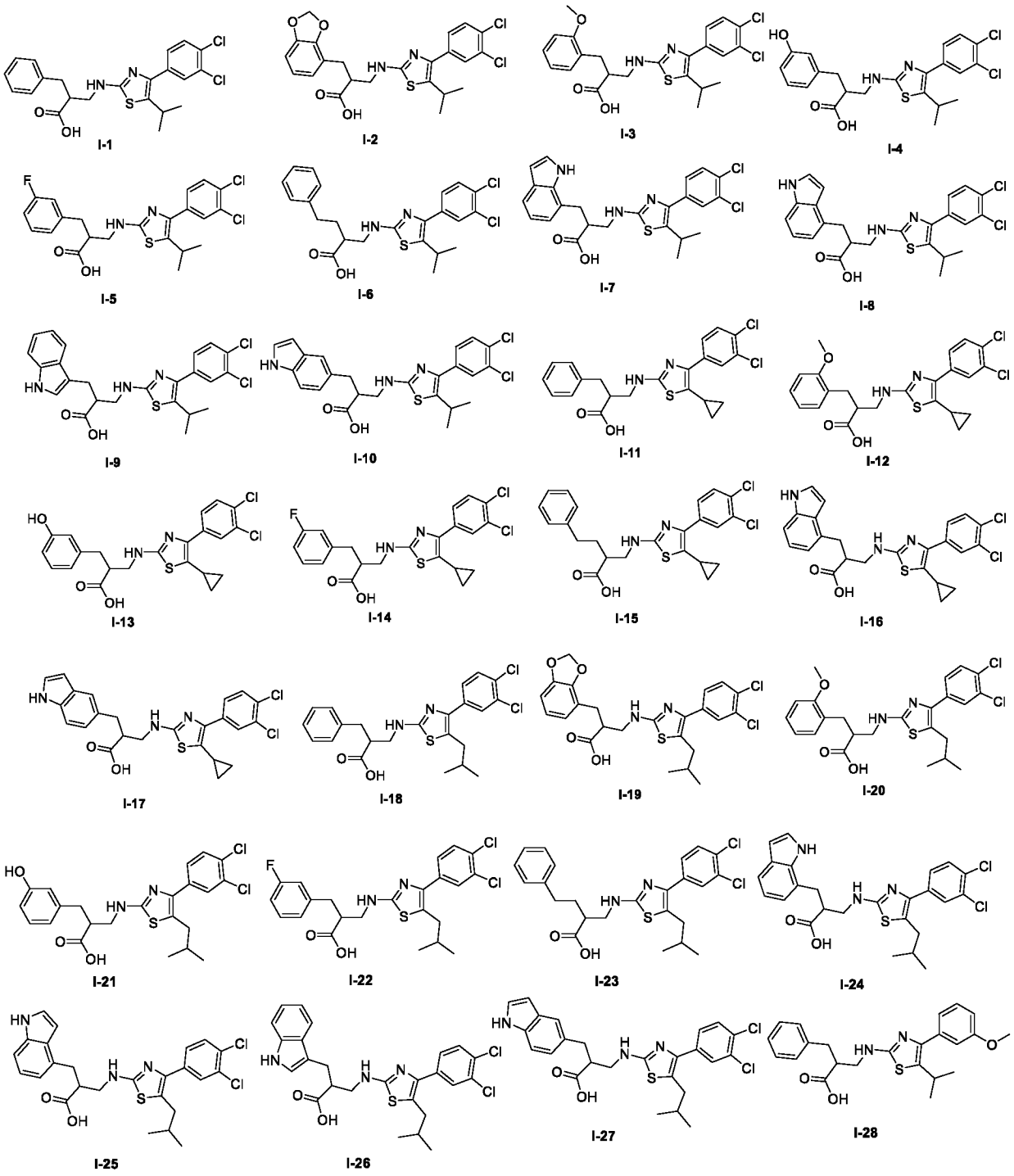
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2, R^{11} и R^{12} соответствует описанию, представленному выше, и описан в вариантах осуществления настоящего документа, как по отдельности, так и в комбинации. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -OR, где R соответствует описанию, представленному в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -OR, где R необязательно замещен $–C_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -OR, где R представляет собой необязательно замещенный $–C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -OR, где R представляет собой незамещенный $–C_{1-6}$ алкил или $–C_{1-6}$ алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой -OR, где R представляет собой $–C_{1-6}$ алкил, где по меньшей мере одно метиленовое звено заменено на -O-.

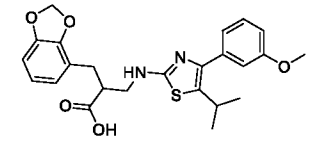
[00117] Иллюстративные соединения по настоящему изобретению представлены в **таблице 1** ниже.

[00118] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемая соль.

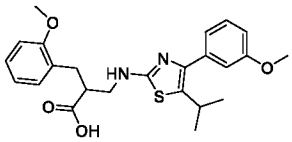
[00119] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из тех, которые указаны в разделе «Иллюстративные примеры», или его фармацевтически приемлемая соль.

Таблица 1. Иллюстративные соединения

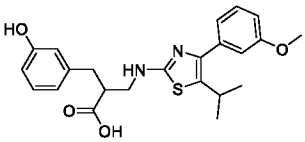

I-1
I-2
I-3
I-4
I-5
I-6
I-7
I-8
I-9
I-10
I-11
I-12
I-13
I-14
I-15
I-16
I-17
I-18
I-19
I-20
I-21
I-22
I-23
I-24
I-25
I-26
I-27
I-28



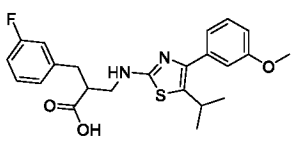
I-29



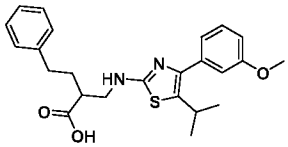
I-30



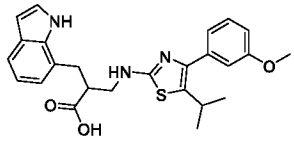
I-31



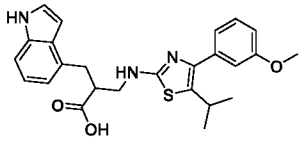
I-32



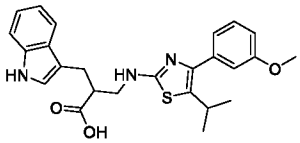
I-33



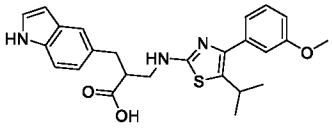
I-34



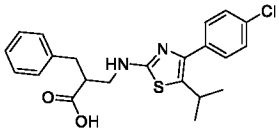
I-35



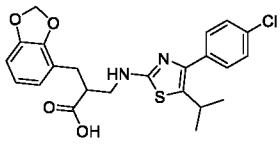
I-36



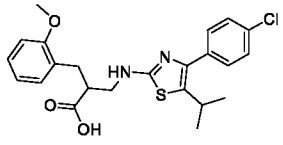
I-37



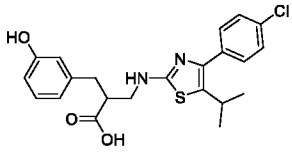
I-38



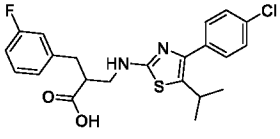
I-39



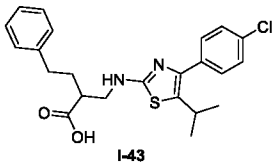
I-40



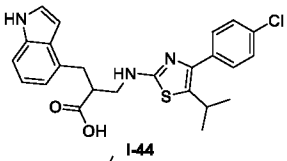
I-41



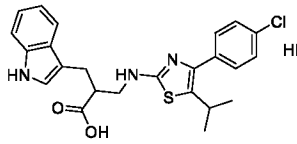
I-42



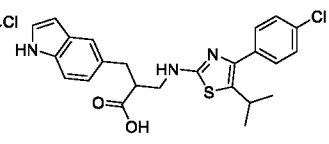
I-43



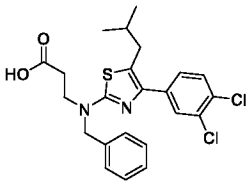
I-44



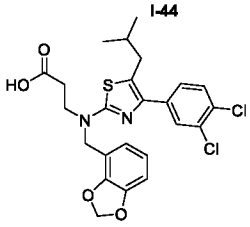
I-45



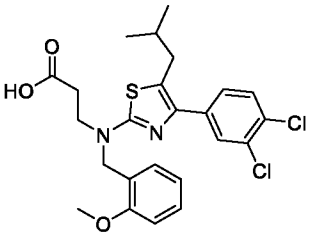
I-46



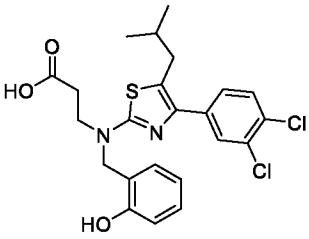
I-47



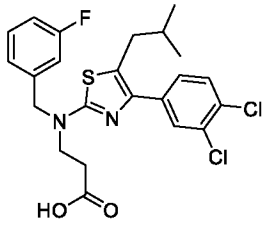
I-48



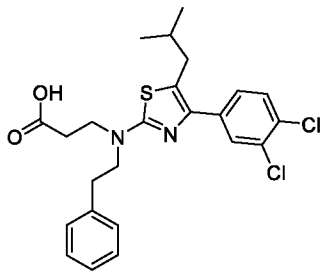
I-49



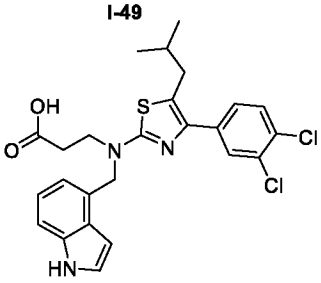
I-50



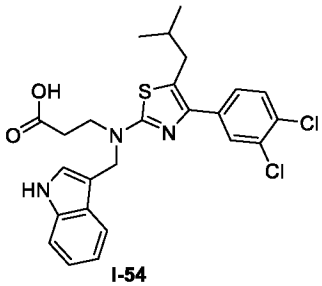
I-51



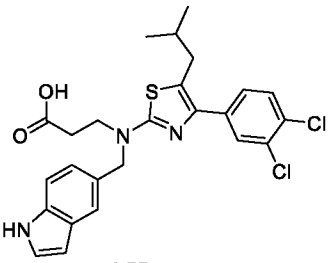
I-52



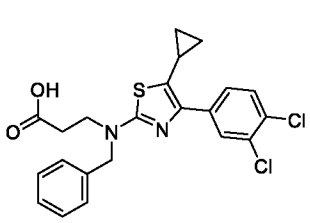
I-53



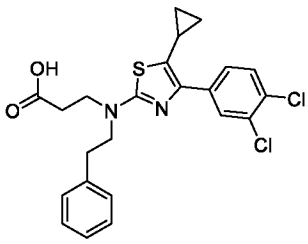
I-54



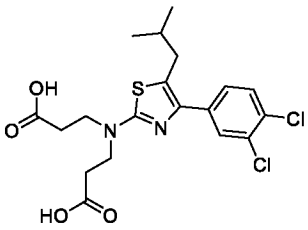
I-55



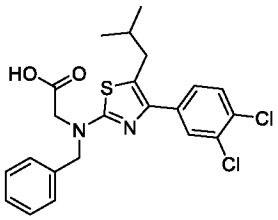
I-56



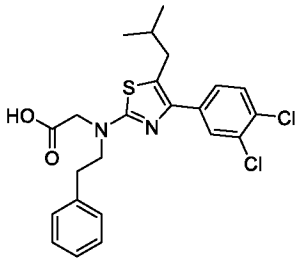
I-57



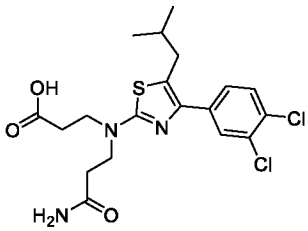
I-58



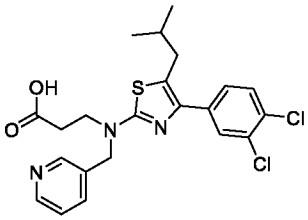
I-59



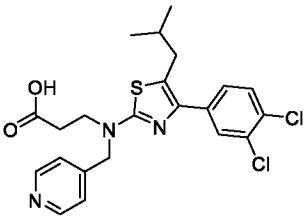
I-60



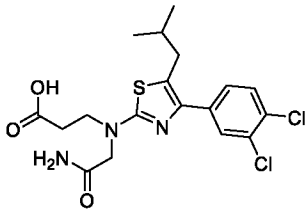
I-61



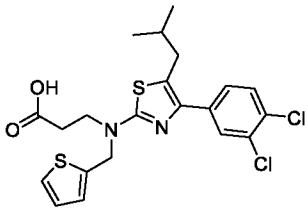
I-62



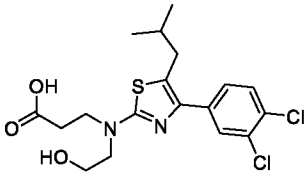
I-63



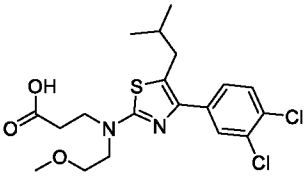
I-64



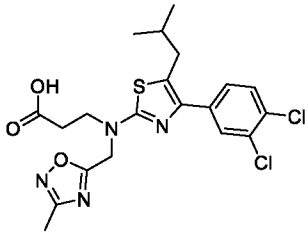
I-65



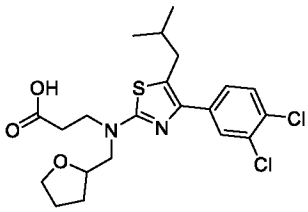
I-66



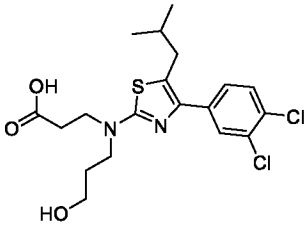
I-67



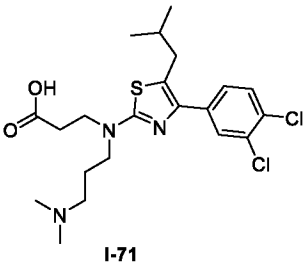
I-68



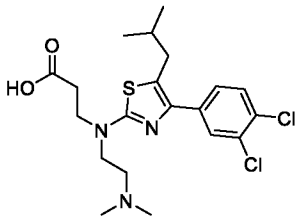
I-69



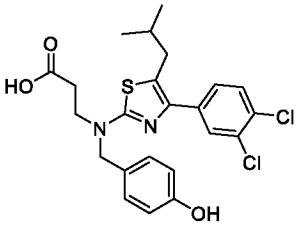
I-70



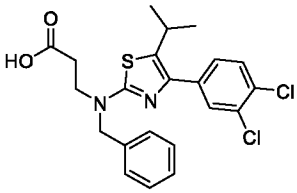
I-71



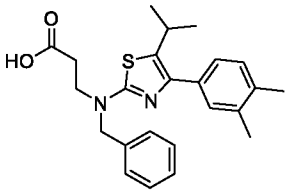
I-72



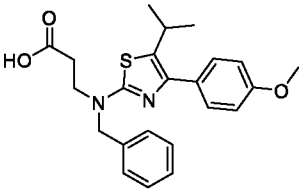
I-73



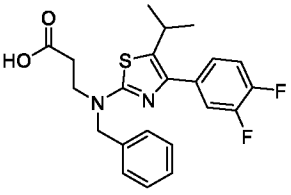
I-74



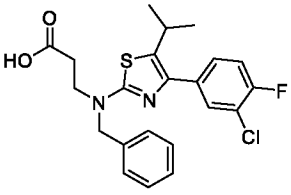
I-75



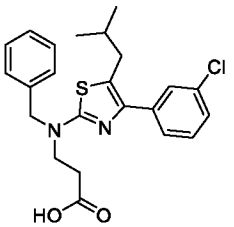
I-76



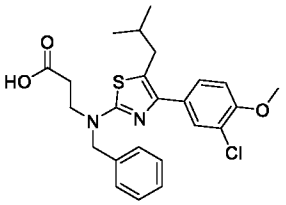
I-77



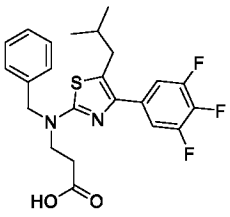
I-78



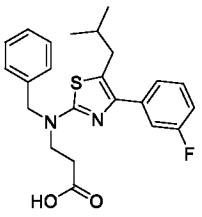
I-79



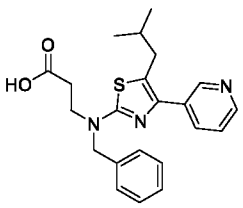
I-80



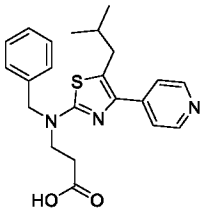
I-81



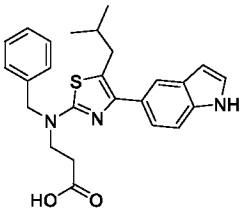
I-82



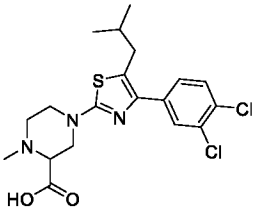
I-83



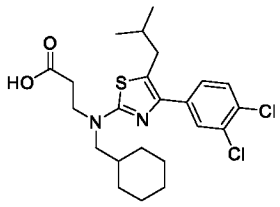
I-84



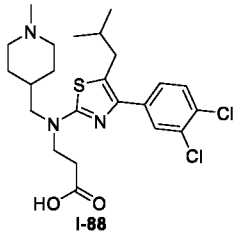
I-85



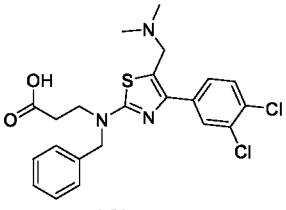
I-86



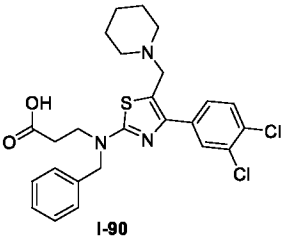
I-87



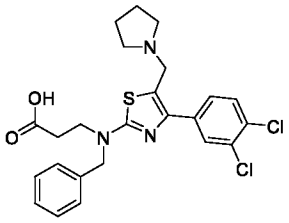
I-88



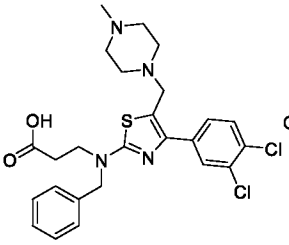
I-89



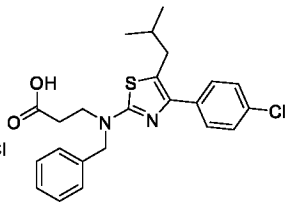
I-90



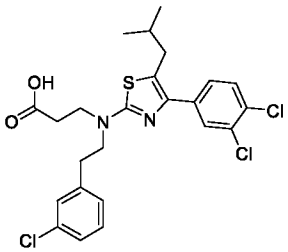
I-91



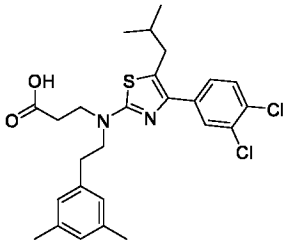
I-92



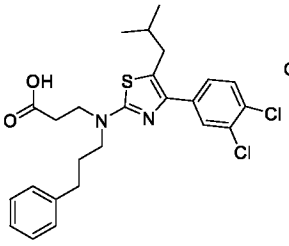
I-93



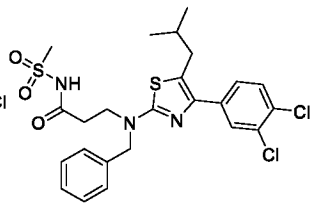
I-94



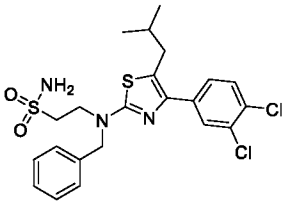
I-95



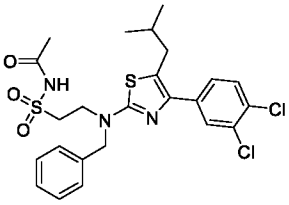
I-96



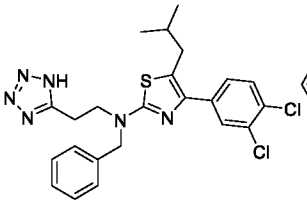
I-97



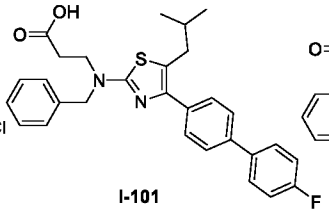
I-98



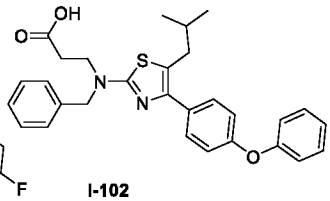
I-99



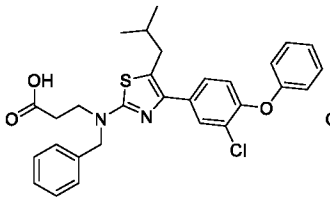
I-100



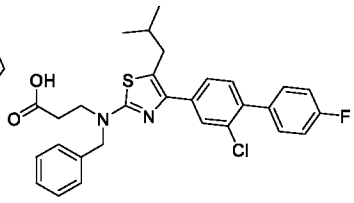
I-101



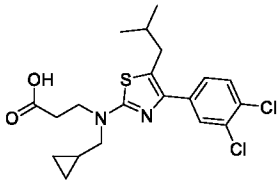
I-102



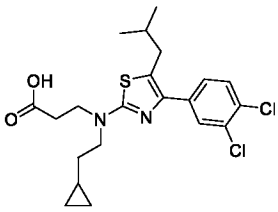
I-103



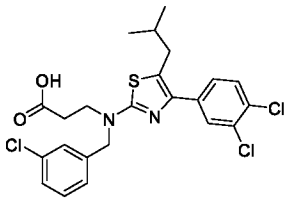
I-104



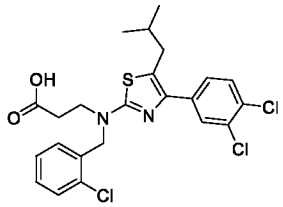
I-105



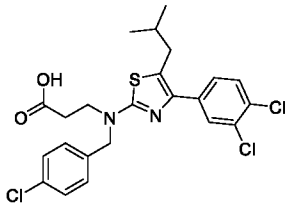
I-106



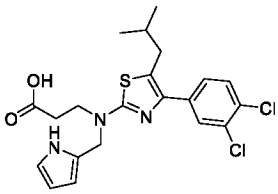
I-107



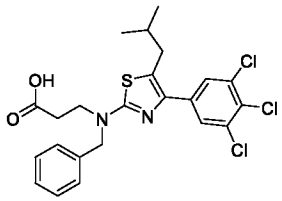
I-108



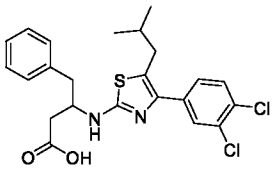
I-109



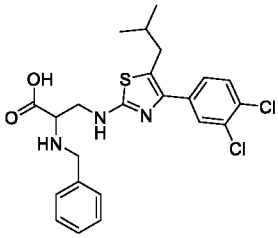
I-110



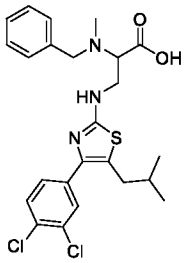
I-111



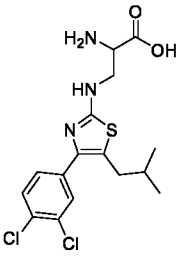
I-112



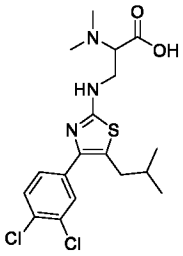
I-113



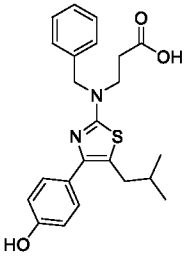
I-114



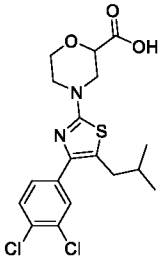
I-115



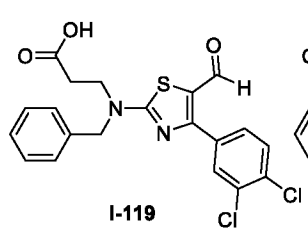
I-116



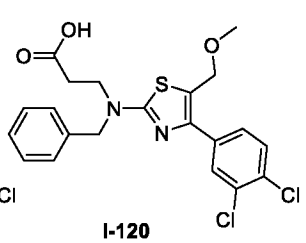
I-117



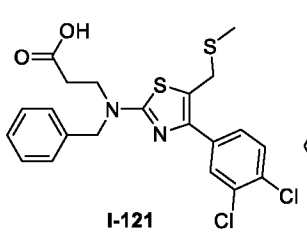
I-118



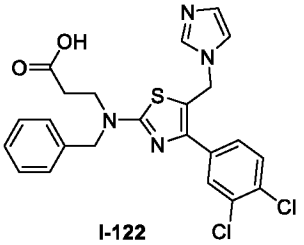
I-119



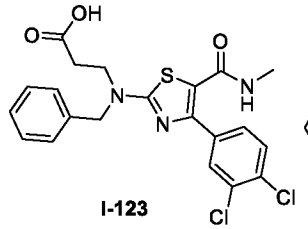
I-120



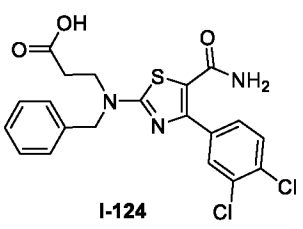
I-121



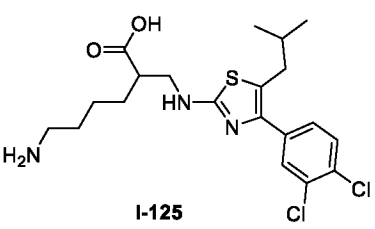
I-122



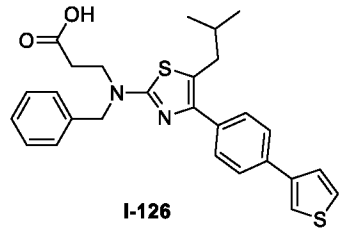
I-123



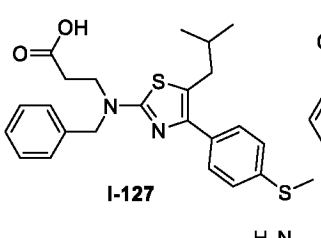
I-124



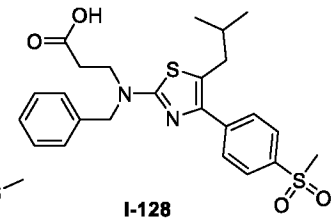
I-125



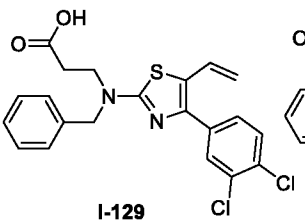
I-126



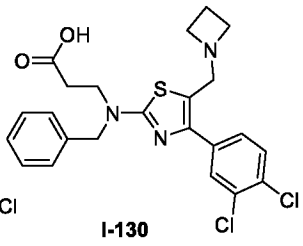
I-127



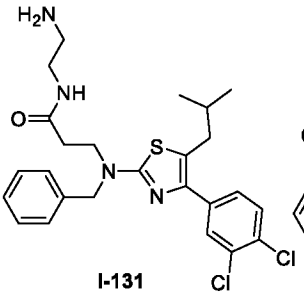
I-128



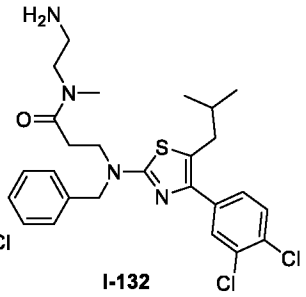
I-129



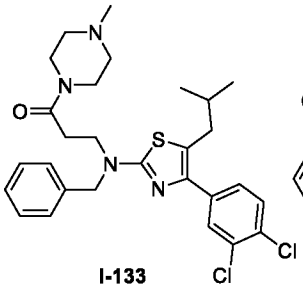
I-130



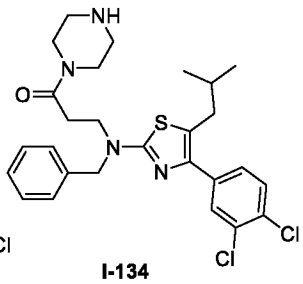
I-131



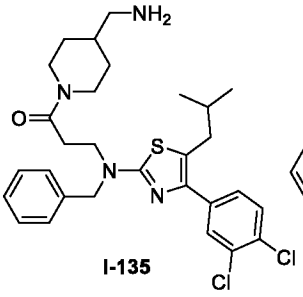
I-132



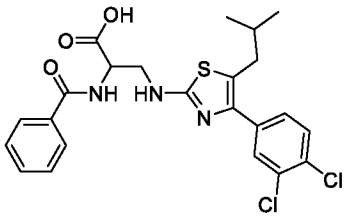
I-133



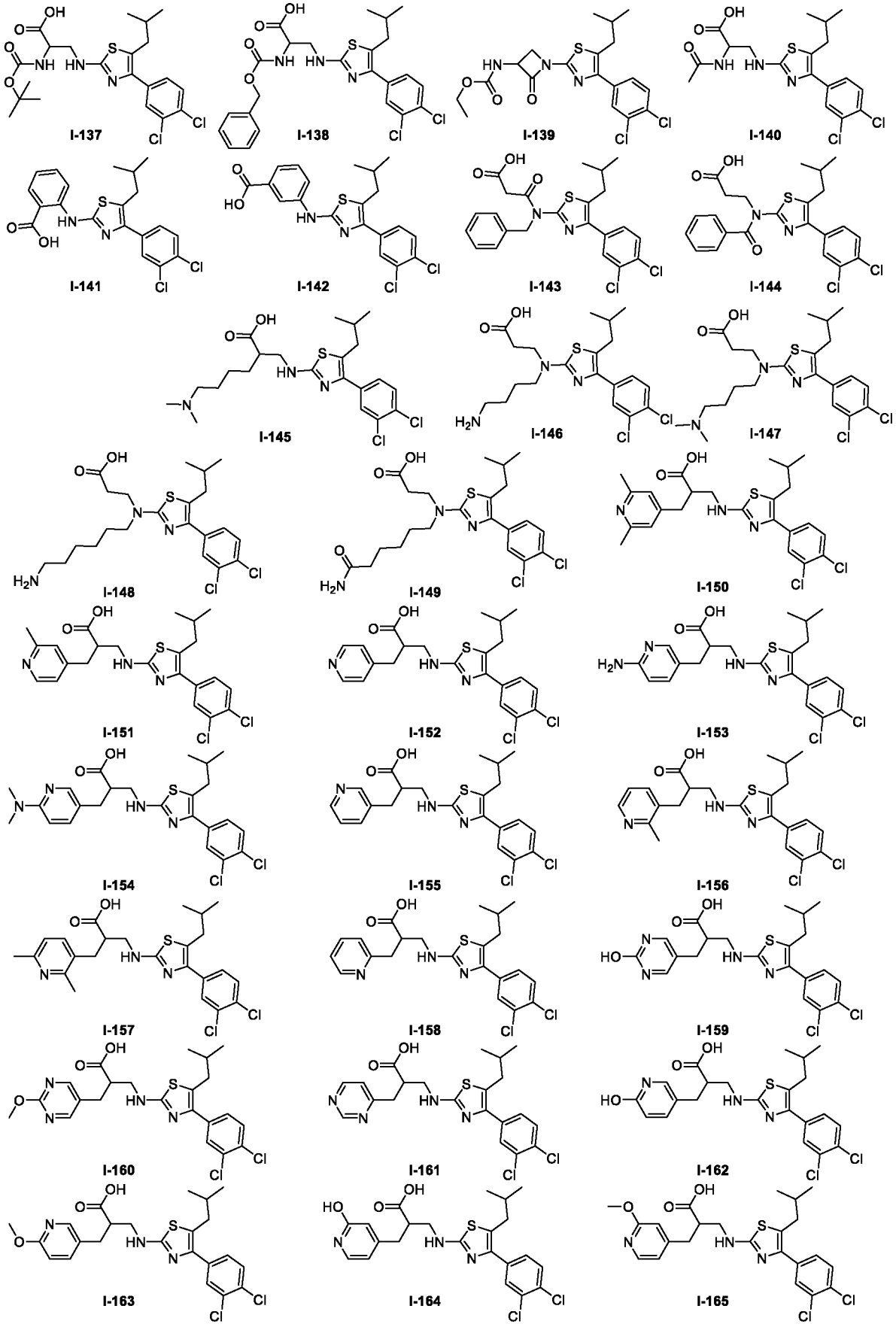
I-134

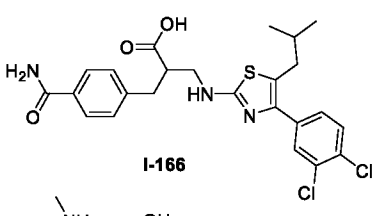


I-135

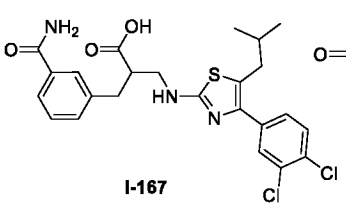


I-136

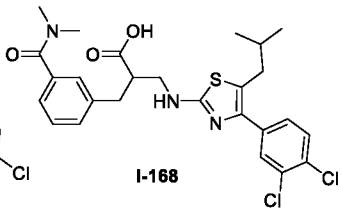

I-137
I-138
I-139
I-140
I-141
I-142
I-143
I-144
I-145
I-146
I-147
I-148
I-149
I-150
I-151
I-152
I-153
I-154
I-155
I-156
I-157
I-158
I-159
I-160
I-161
I-162
I-163
I-164
I-165



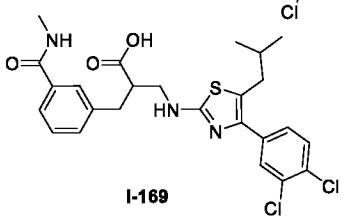
I-166



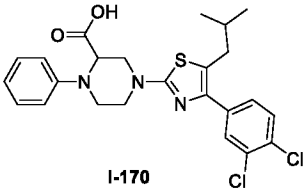
I-167



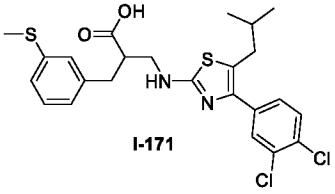
I-168



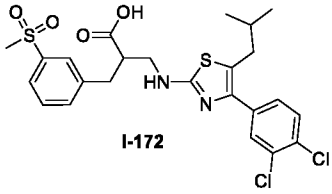
I-169



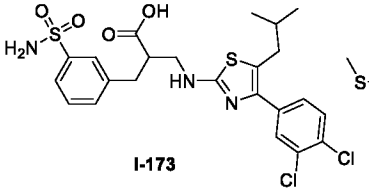
I-170



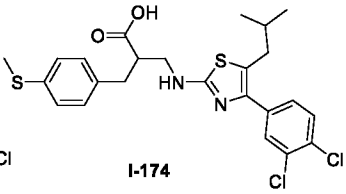
I-171



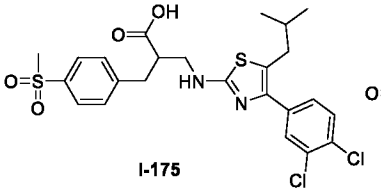
I-172



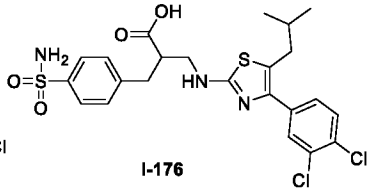
I-173



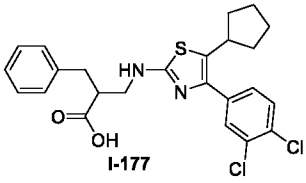
I-174



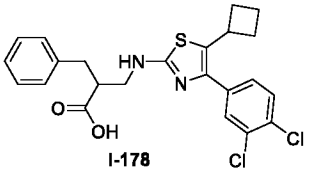
I-175



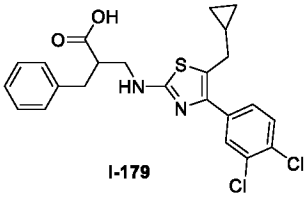
I-176



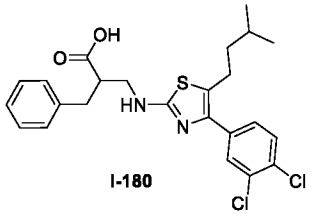
I-177



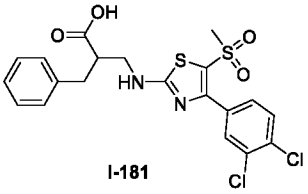
I-178



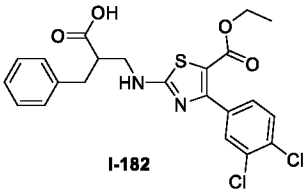
I-179



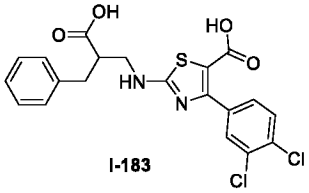
I-180



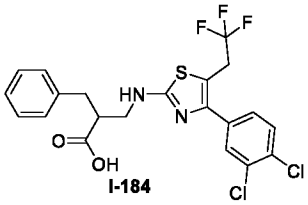
I-181



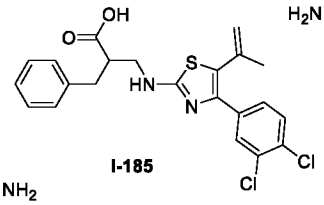
I-182



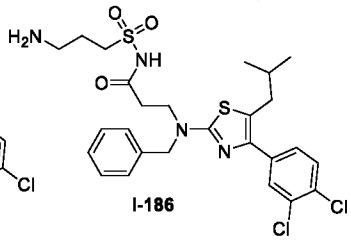
I-183



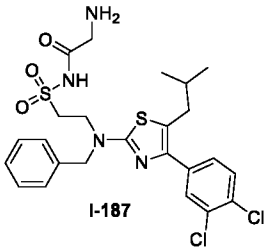
I-184



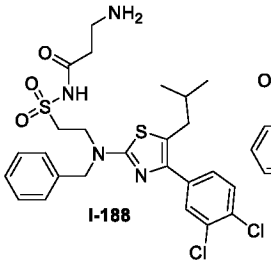
I-185



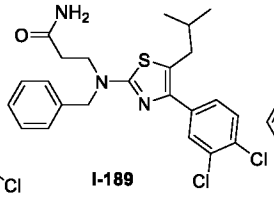
I-186



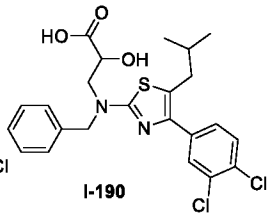
I-187



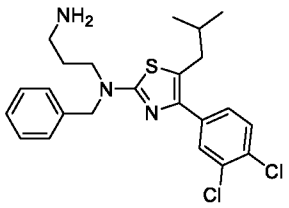
I-188



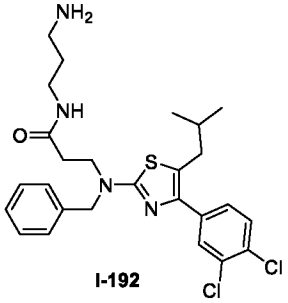
I-189



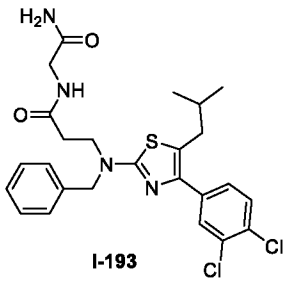
I-190



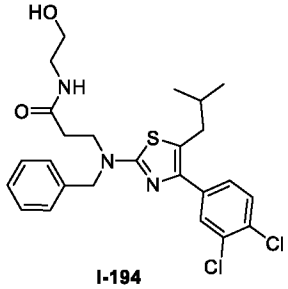
I-191



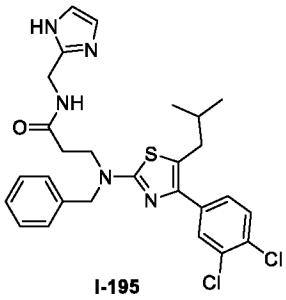
I-192



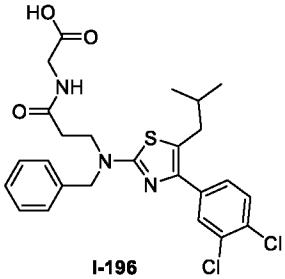
I-193



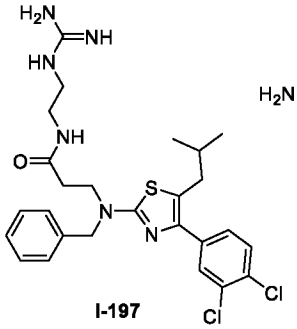
I-194



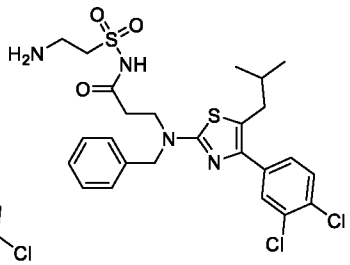
I-195



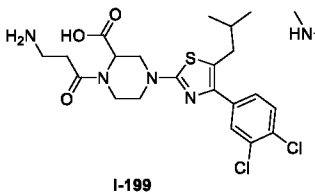
I-196



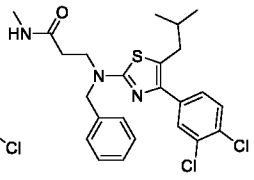
I-197



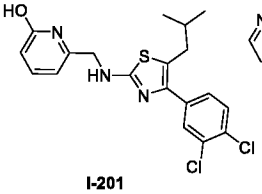
I-198



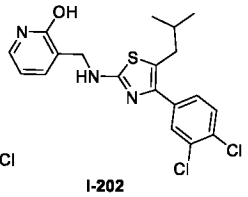
I-199



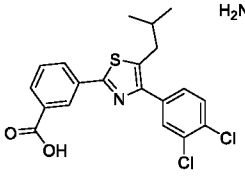
I-200



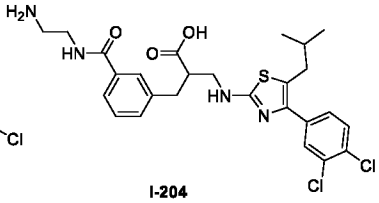
I-201



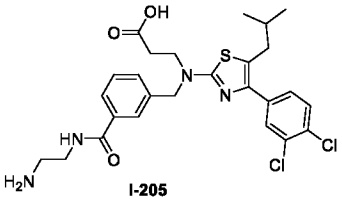
I-202



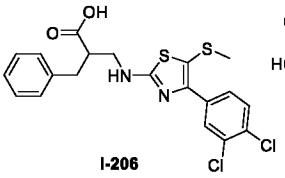
I-203



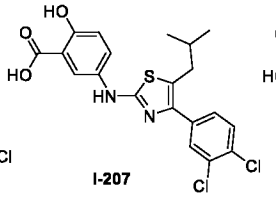
I-204



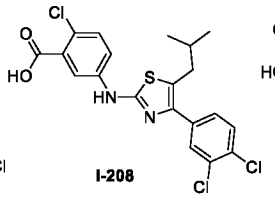
I-205



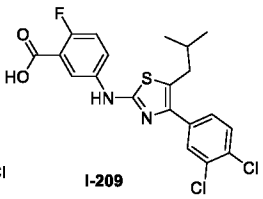
I-206



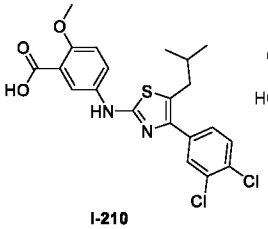
I-207



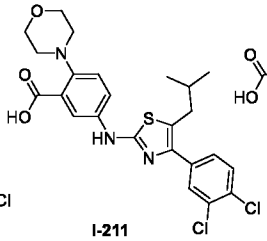
I-208



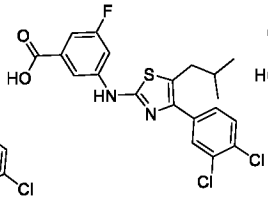
I-209



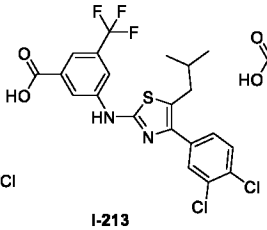
I-210



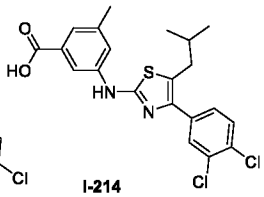
I-211



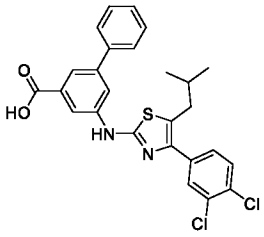
I-212



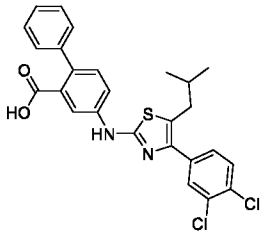
I-213



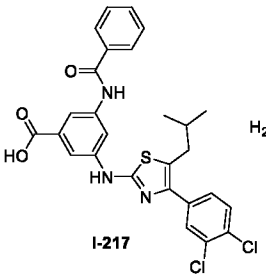
I-214



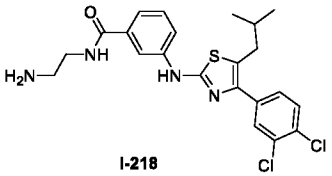
I-215



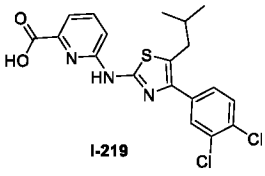
I-216



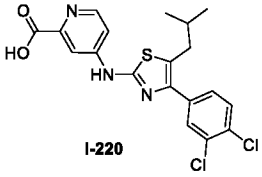
I-217



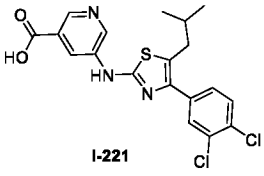
I-218



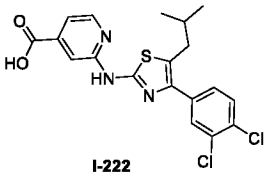
I-219



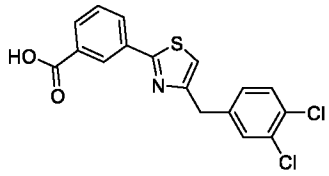
I-220



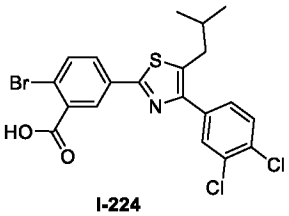
I-221



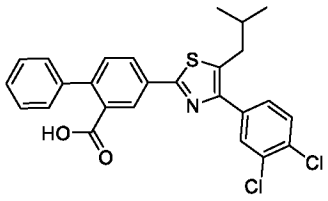
I-222



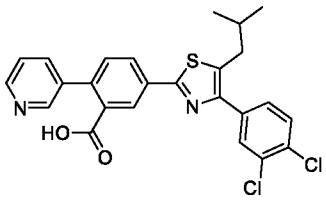
I-223



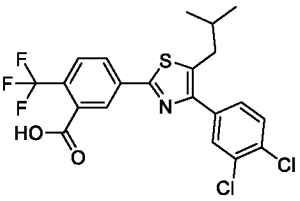
I-224



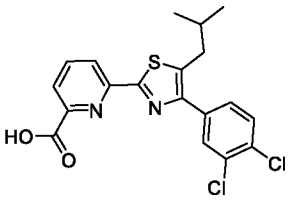
I-225



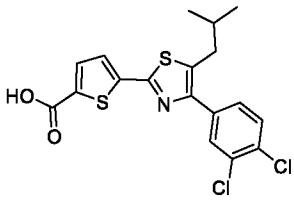
I-226



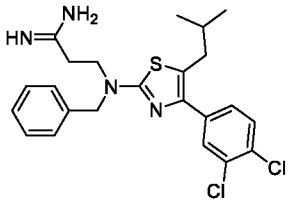
I-227



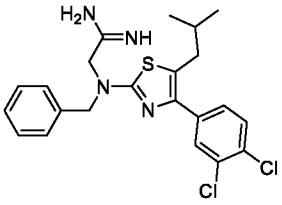
I-228



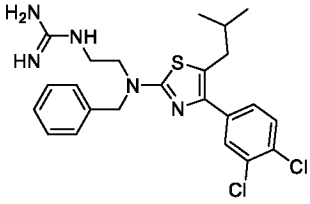
I-229



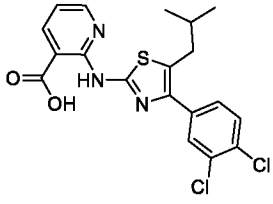
I-230



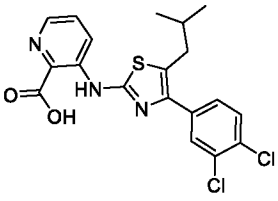
I-231



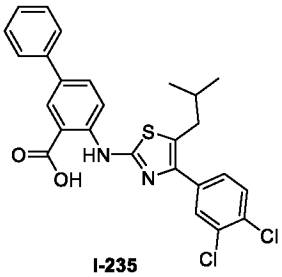
I-232



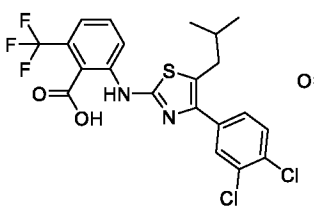
I-233



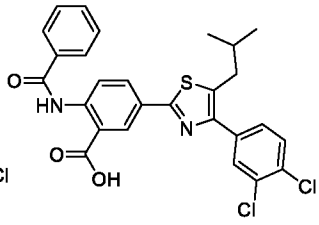
I-234



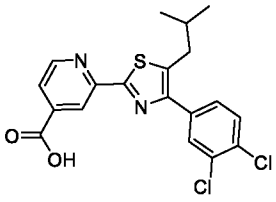
I-235



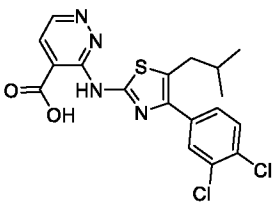
I-236



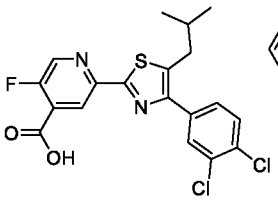
I-237



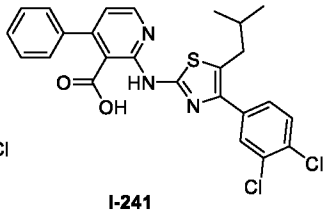
I-238



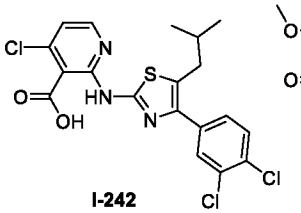
I-239



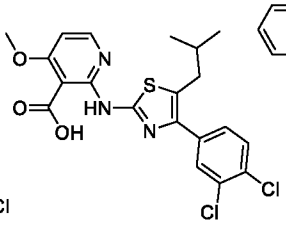
I-240



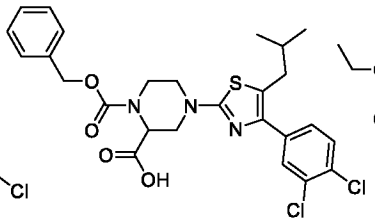
I-241



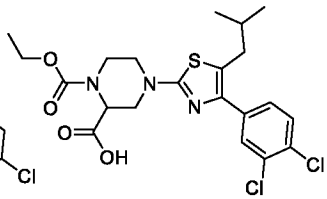
I-242



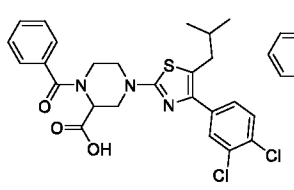
I-243



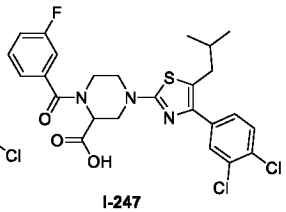
I-244



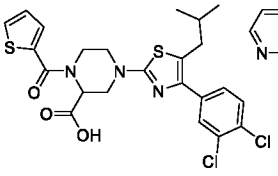
I-245



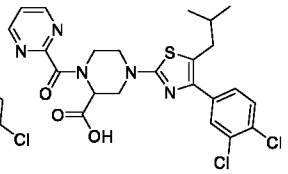
I-246



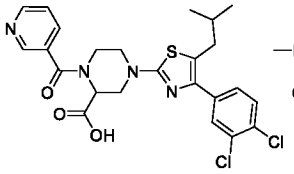
I-247



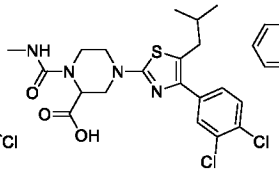
I-248



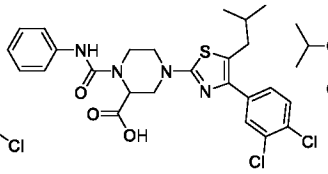
I-249



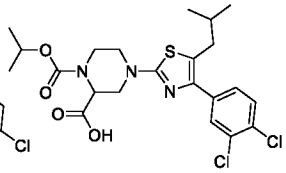
I-250



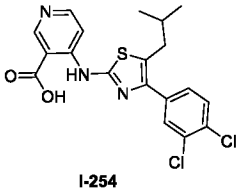
I-251



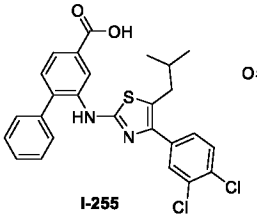
I-252



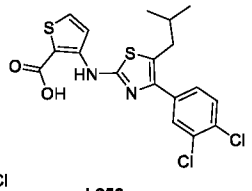
I-253



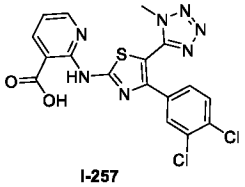
I-254



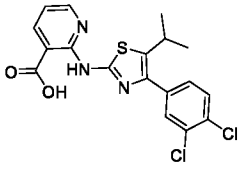
I-255



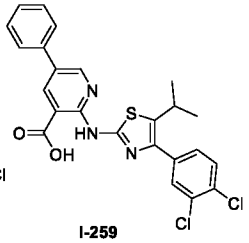
I-256



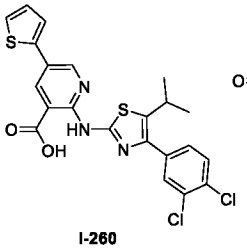
I-257



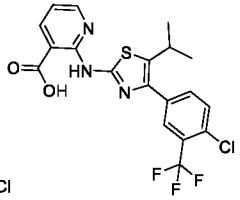
I-258



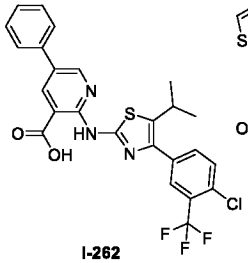
I-259



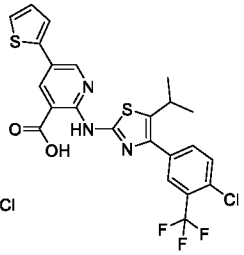
I-260



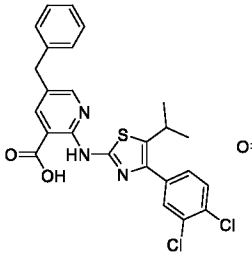
I-261



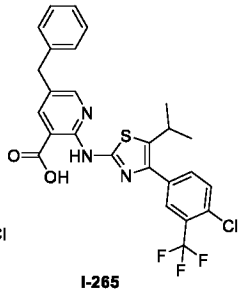
I-262



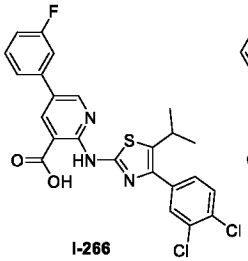
I-263



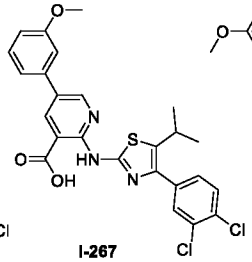
I-264



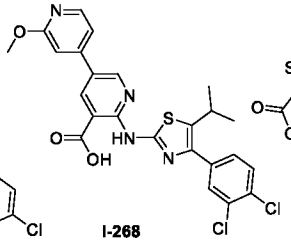
I-265



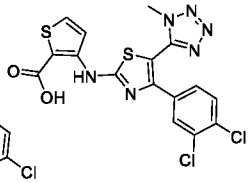
I-266



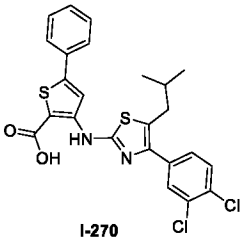
I-267



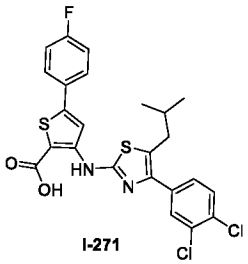
I-268



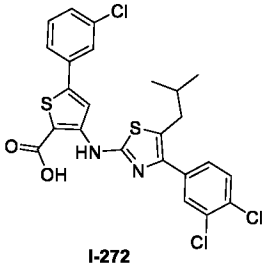
I-269



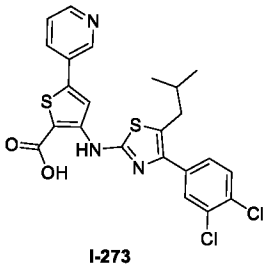
I-270



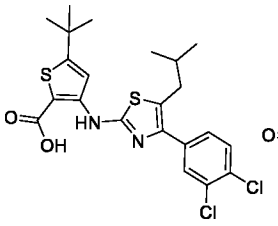
I-271



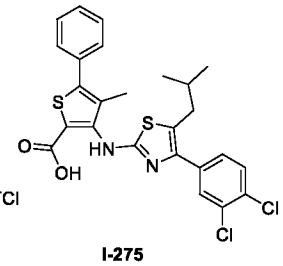
I-272



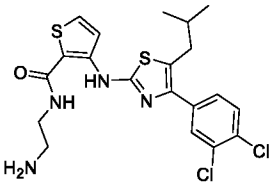
I-273



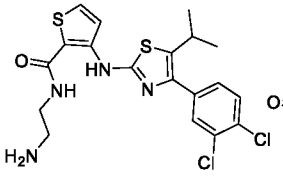
I-274



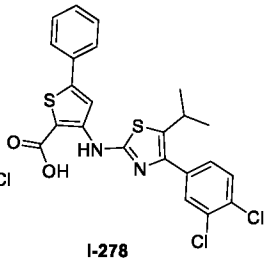
I-275



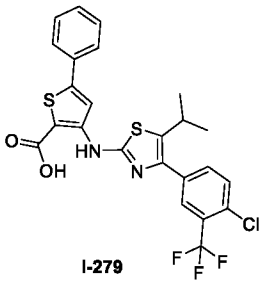
I-276



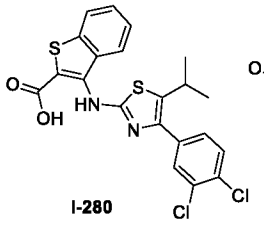
I-277



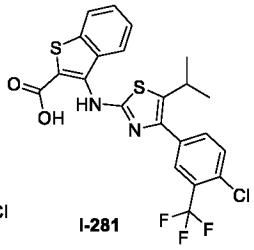
I-278



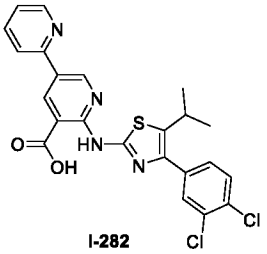
I-279



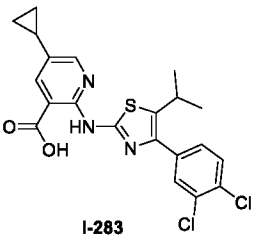
I-280



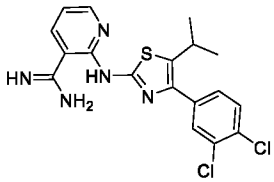
I-281



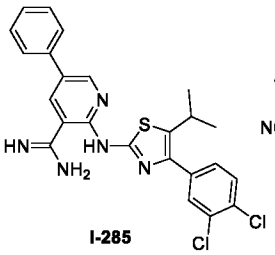
I-282



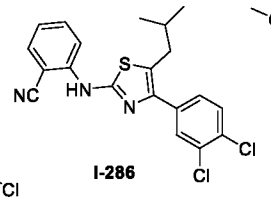
I-283



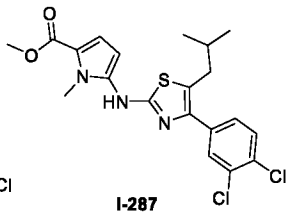
I-284



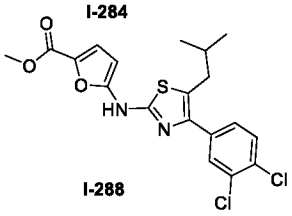
I-285



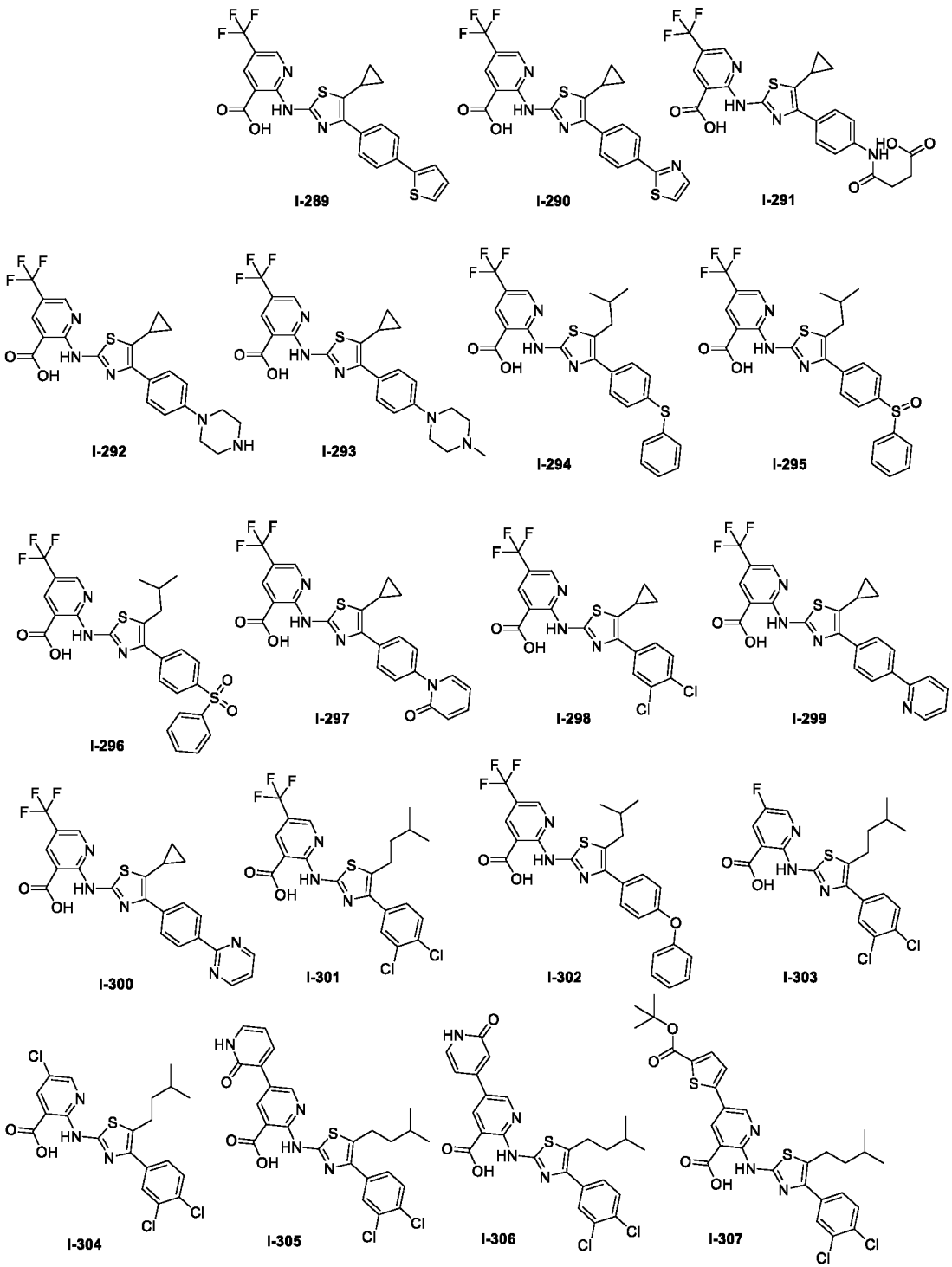
I-286

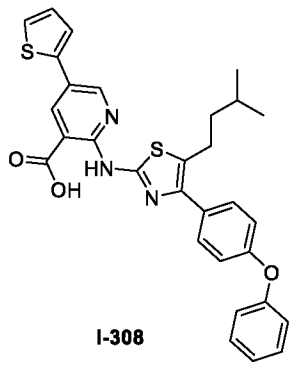


I-287

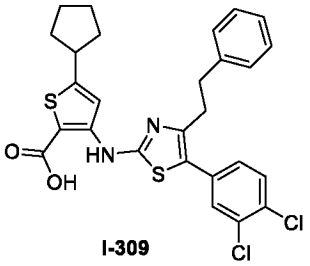


I-288

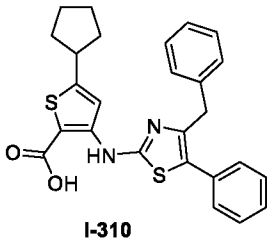

I-289
I-290
I-291
I-292
I-293
I-294
I-295
I-296
I-297
I-298
I-299
I-300
I-301
I-302
I-303
I-304
I-305
I-306
I-307



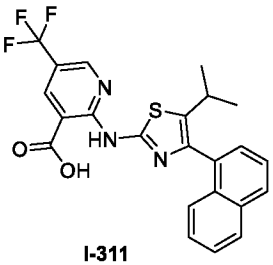
I-308



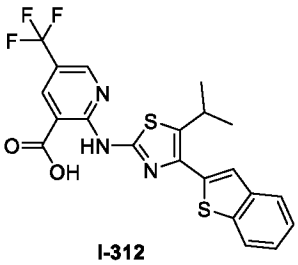
I-309



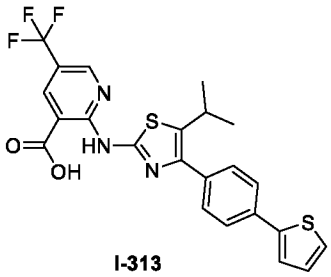
I-310



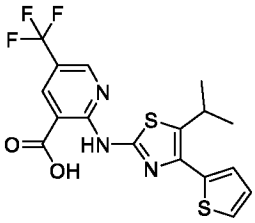
I-311



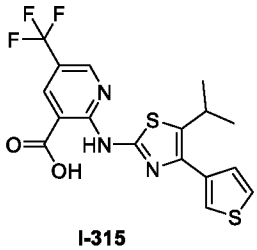
I-312



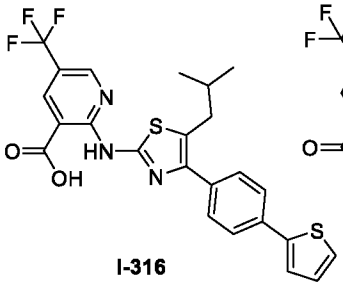
I-313



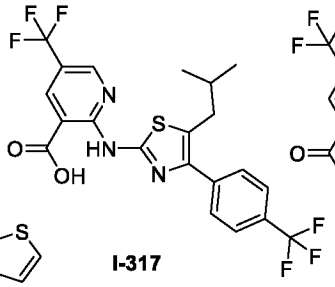
I-314



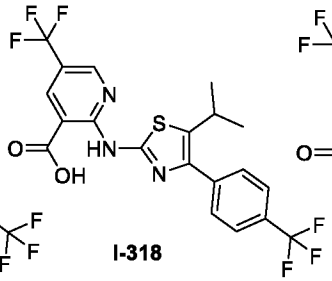
I-315



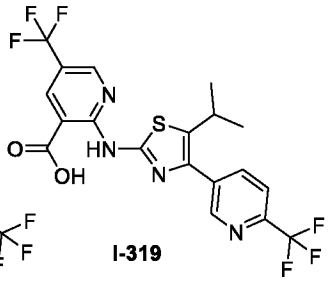
I-316



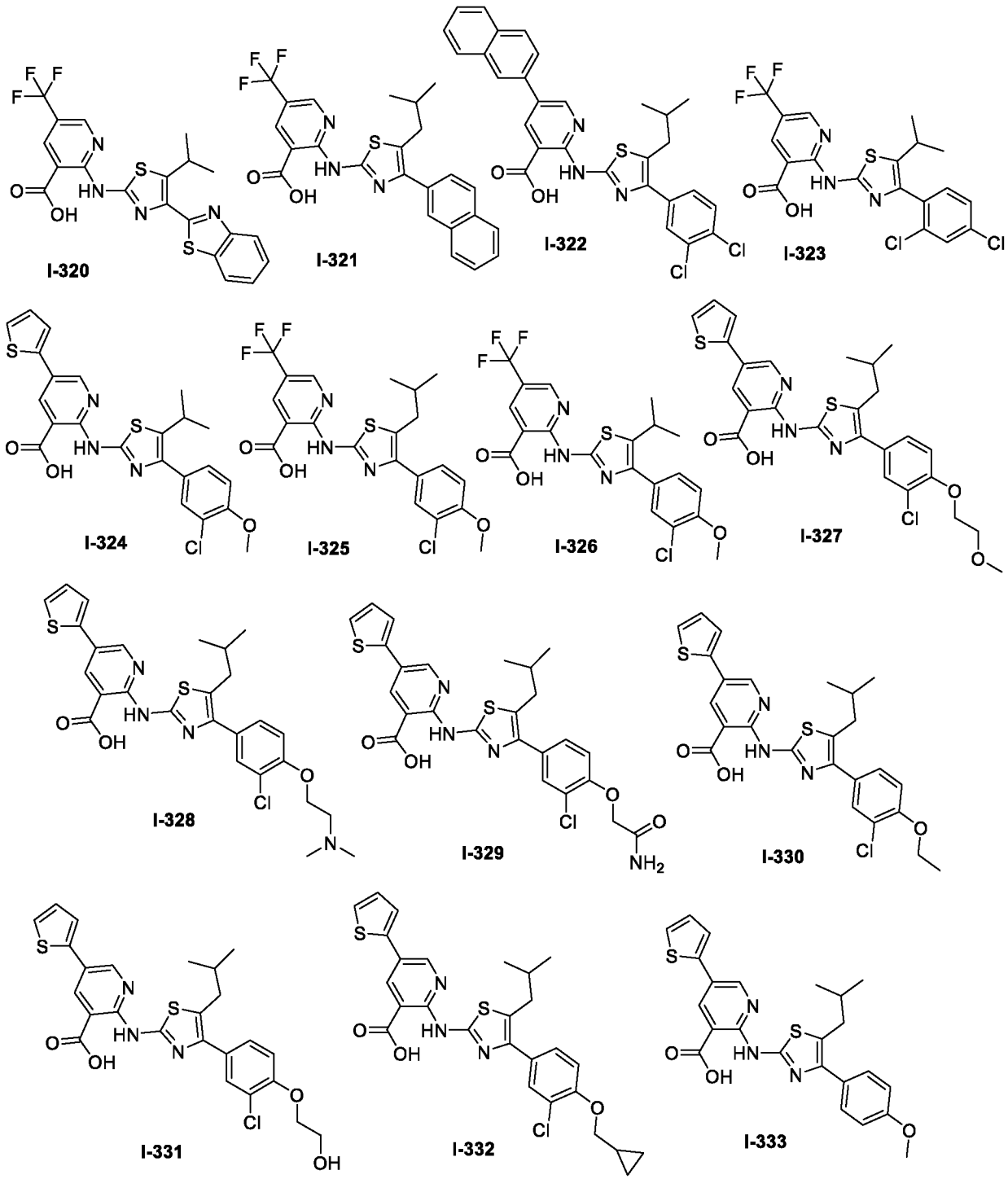
I-317



I-318



I-319



4. Составление и введение

4.1 Фармацевтически приемлемые композиции

[00120] Согласно другому варианту осуществления в изобретении предложена композиция, содержащая соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду. Количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое является эффективным для измеримого ингибирования eIF4E или его мутанта, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах

осуществления количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое является эффективным для измеримого ингибирования eIF4E или его мутанта, в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления композиция по данному изобретению составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция по данному изобретению составлена для перорального введения пациенту.

[00121] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

[00122] В некоторых вариантах осуществления в обретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул (II)-(VII), (II-a)-(VII-a), (II-b)-(VII-b) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

[00123] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемое производное или композицию вводят в одной композиции в виде единичной дозированной лекарственной формы.

[00125] Термин «пациент» в контексте данного документа означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человек.

[00126] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или несущие среды, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, полиэтилен-

полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00127] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или иное производное соединения данного изобретения, которые при введении реципиенту способны обеспечить прямо или косвенно, соединение по данному изобретению или ингибиторно активный метаболит или его остаток.

[00128] В контексте данного документа термин «метаболит или его остаток, обладающий ингибиторной активностью» означает, что метаболит или его остаток также является ингибитором eIF4E или его мутанта.

[00129] Композиции по данному изобретению можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузионные методики. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым несущим средам и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. средам Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00130] Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные подходят при приготовлении инъекционных растворов, также как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в форме их полиоксиэтилированных производных. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель на основе длинноцепочечного спирта или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используются в составлении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии.

Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей подбора состава.

[00131] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы полезные разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда водные суспензии необходимы для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими веществами. Если желательно, могут быть добавлены определенные подслащивающие, ароматизирующие или красящие вещества.

[00132] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить в виде суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания данного агента с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, расплавится в прямой кишке, чтобы высвободить лекарственное средство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00133] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также можно вводить местно, особенно когда мишень лечения включает области или органы, легко доступные посредством местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов.

[00134] Местное применение для нижних отделов кишечного тракта может осуществляться в виде ректальных суппозиториев (см. выше) или подходящих составов для клизмы. Также могут использоваться трансдермальные пластыри для местного применения.

[00135] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителей. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но не

ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, воск неионный эмульгированный и воду. Альтернативно, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащем активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00136] Для офтальмологического применения предоставленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH, как с так и без консерванта, такого как хлорид бензилалкония. В альтернативном варианте для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

[00137] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят согласно методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

[00138] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению составлены для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с пищей.

[00139] Количества соединений по настоящему изобретению, которые можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в единичной дозированной лекарственной форме, будут варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции составлены таким образом, что пациенту, получающему эти композиции, может вводиться доза соединения от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00140] Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретно применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выделения, комбинацию лекарственных средств и суждение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое подвергается лечению. Количество соединения по данному изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

4.2. Совместное введение с одним или более другими терапевтическими средствами

[00141] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композициях по настоящему изобретению также могут присутствовать дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого состояния. В контексте данного документа дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00142] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения описанного заболевания или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и совместное или последовательное введение эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация описанного соединения и дополнительного терапевтического средства или средств действует синергетически.

[00143] Соединение по настоящему изобретению можно также использовать в комбинации с известными терапевтическими способами, например введением гормонов или облучением. В определенных вариантах осуществления предложенное соединение используется в качестве радиосенсибилизатора, особенно для лечения опухолей, которые демонстрируют плохую чувствительность к лучевой терапии.

[00144] Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, причем возможная комбинированная терапия может принимать форму фиксированных комбинаций или введения соединения по изобретению и одного или более других

терапевтических соединений поэтапно или независимо друг от друга, или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение по настоящему изобретению можно помимо этого или в дополнение вводить, в частности, для лечения опухолей в сочетании с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия в равной степени возможна, как и адъювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными видами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

[00145] Одно или более других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции по изобретению в качестве части режима многократного дозирования. Альтернативно, один или более других терапевтических средств могут входить в состав единичной дозированной лекарственной формы, которые смешиваются с соединением по настоящему изобретению в одной композиции. При введении в виде режима многократного дозирования одно или более других терапевтических средств и соединение или композицию по изобретению можно вводить одновременно, последовательно или с определенным интервалом, например, с интервалом в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часа. В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств и соединение или композицию по изобретению вводят в виде режима многократного дозирования с интервалом более 24 часов.

[00146] В контексте данного документа термин «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств в соответствии с данным изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с одним или более другими терапевтическими средствами одновременно или последовательно в отдельных стандартных дозированных формах или вместе в одной стандартной дозированной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложены стандартная дозированная форма, содержащая соединение по настоящему изобретению, одно или более других терапевтических средств и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда.

[00147] Количество соединения по настоящему изобретению и одного или более других терапевтических средств (в тех композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, как описано выше), которые могут быть объединены с материалами носителей для получения единичной дозированной лекарственной формы,

будет варьировать в зависимости от пациента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Предпочтительно композиция по изобретению должна быть составлена таким образом, чтобы можно было вводить дозу соединения от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки согласно настоящему изобретению.

[00148] В тех композициях, которые содержат одно или более других терапевтических средств, одно или более других терапевтических средств и соединение по изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество одного или более других терапевтических средств в таких композициях может быть меньше, чем требуется при монотерапии с использованием только этого терапевтического средства. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 μг/кг массы тела/сутки одного или более других терапевтических средств.

[00149] Количество одного или более других терапевтических средств, присутствующих в композициях по настоящему изобретению, может быть не больше, чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно количество одного или более других терапевтических средств в композициях, раскрываемых в настоящем документе, будет находиться в диапазоне от около 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств вводят в дозе около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% от количества, обычно вводимого для этого средства. В контексте данного документа фраза «обычно вводимая доза» означает количество одобренного FDA терапевтического средства, одобренного для введения согласно инструкции по применению, утвержденной FDA.

[00150] Соединения по данному изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовались для предотвращения рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после повреждения). Однако у пациентов, использующих стенты или другие имплантируемые устройства, существует риск образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или ослабить путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением по настоящему изобретению, представляют еще один вариант осуществления настоящего изобретения.

4.2.1. Примеры других терапевтических средств

[00151] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из олапариба (Lynparza®, AstraZeneca); рукапариба (Rubraca®, Clovis Oncology); нирапариба (Zejula®, Tesaro); талазопариба (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариба (ABT-888, AbbVie); и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[00152] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC выбран из вориностата (Zolinza®, Merck); ромидепсина (Istodax®, Celgene); панобиностата (Farydak®, Novartis); белиностата (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностата (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); и хидамида (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, Китай).

[00153] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK 4/6 выбран из палбоциклиба (Ibrance®, Pfizer); рибоциклиба (Kisqali®, Novartis); абемациклиба (Ly2835219, Eli Lilly); и трилациклиба (G1T28, G1 Therapeutics).

[00154] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K выбран из иделалисиба (Zydelig®, Gilead), алпелисиба (BYL719, Novartis), тазелисиба (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилисиба (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлисиба (BAY806946, Bayer); дувелисиба (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Швейцария); и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

[00155] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины, также называемые препаратами платины. Препараты платины вызывают перекрестное сшивание ДНК, в результате чего они ингибируют репарацию ДНК и/или синтез ДНК, преимущественно в быстро размножающихся клетках, таких как раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство на основе платины выбрано из цисплатина (Platinol®, Bristol-Myers Squibb); карбоплатина (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb; также, Teva; Pfizer); оксалиплатина (Eloxitin® Sanofi-Aventis); недаплатина (Aqupla®, Shionogi), пикоплатина (Poniard Pharmaceuticals); и сатраплатина (JM-216,

Agennix).

[00156] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой соединение таксана, которое вызывает разрушение микротрубочек, необходимых для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления соединение таксана выбрано из паклитаксела (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксела (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), паклитаксела, связанного с альбумином (Abraxane®; Abraxis/Celgene), кабазитаксела (Jevtana®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[00157] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор нуклеозидов или терапевтическое средство, которое препятствуют нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или иным образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

[00158] В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор выбран из трабектедина (алкилирующий агент гуанидина, Yondelis®, Janssen Oncology), мехлорэтамина (алкилирующий агент, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристина (OOncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); темозоломида (пролекарство алкилирующего агента 5-(3-метилтриазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамида (MTIC) Temodar®, Merck); инъекции цитарабина (ara-C, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустина (алкилирующий агент, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); азацитидина (пиримидиновый нуклеозидный аналог цитидина, Vidaza®, Celgene); омацетаксина мепесукцината (сложный эфир цефалотаксина) (ингибитор синтеза белка, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназі *Erwinia chrysanthemi* (фермент для истощения запасов аспарагина, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); эрибулина мезилата (ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, Halaven®, Eisai); кабазитаксел (ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, Jevtana®, Sanofi-Aventis); капацетрина (ингибитор тимидилатсинтазы, Xeloda®, Genentech); бендамустина (бифункциональное производное мехлорэтамина, которое, как полагают, образует межнитевые сшивки ДНК, TTreanda®, Cephalon/Teva); иксабепилона (полусинтетический аналог эпотилона B, ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); неларабина (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный ингибитор метаболизма, Arranon®, Novartis); клорафабина (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, Clolar®, Sanofi-Aventis); а также трифлуридина и типирацила (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, Lonsurf®, Taiho Oncology).

[00159] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Одобренные ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, применимые в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (Avastin®, Genentech/Roche), моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (Cyramza®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный как ловушка VEGF (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi). Ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (Stivarga®, Bayer); вандетаниб (Caprelsa®, AstraZeneca); акситиниб (Inlyta®, Pfizer); и ленватиниб (Lenvima®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (Nexavar®, Bayer AG и Onyx); дабрафениб (Tafinlar®, Novartis); и вемурафениб (Zelboraf®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (Mekinist®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (Gleevec®, Novartis); нилотиниб (Tasigna®, Novartis); дазатиниб (Sprycel®, BristolMyersSquibb); босутиниб (Bosulif®, Pfizer); и понатиниб (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (Iressa®, AstraZeneca); эрлотиниб (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (Tykerb®, Novartis); афатиниб (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, Tagrisso®, AstraZeneca); и бригатиниб (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозантиниб (Cometriq®, Exelexis); и мультикиназные ингибиторы, такие как сунитиниб (Sutent®, Pfizer); пазопаниб (Votrient®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (Xalkori®, Pfizer); церитиниб (Zykadia®, Novartis); и алектиниб (Alecenza®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецепторов Flt3, такие как мидостаурин (Rydapt®, Novartis).

[00160] Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся на стадии разработки и могут быть использованы в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaecuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); Chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Южная Корея); руксолитиниб (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизартиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

[00161] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (Afinitor®, Novartis); темсиролимус (Torisel®,

Pfizer); и сиролимус (Rapamune®, Pfizer).

[00162] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибиторы протеасом. Одобренные ингибиторы протеасом, применимые в настоящем изобретении, включают бортезомиб (Velcade®, Takeda); карфилзомиб (Kyprolis®, Amgen); и иксазомиб (Ninlaro®, Takeda).

[00163] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой антагонист фактора роста, такие как антагонист тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или эпидермального фактора роста (EGF) или его рецептора (EGFR). Одобренные антагонисты PDGF, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают оларатумаб (Lartruvo®; Eli Lilly). Одобренные антагонисты EGFR, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (Erbitux®, Eli Lilly); нецитумумаб (Portrazza®, Eli Lilly), панитумумаб (Vectibix®, Amgen); и осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, Tagrisso®, AstraZeneca).

[00164] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из экземестана (Aromasin®, Pfizer); анастазол (Arimidex®, AstraZeneca) и летрозол (Femara®, Novartis).

[00165] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств являются антагонистом пути hedgehog. Одобренные ингибиторы пути hedgehog, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают сонидегиб (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); и висмодегиб (Erivedge®, Genentech), оба для лечения базально-клеточной карциномы.

[00166] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор фолиевой кислоты. Одобренные ингибиторы фолиевой кислоты, применимые в настоящем изобретении, включают пеметрексед (Alimta®, Eli Lilly).

[00167] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой CC-рецептор хемокина 4 (CCR4). Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают могамулизумаб (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Япония).

[00168] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406);

BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[00169] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают AEB1102 (пегилированная рекомбинантная аргиназа, Aeglea Biotherapeutics), которая прходит исследование в ходе клинических испытаний фазы 1 острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184), а также солидных опухолей (NCT02561234); и CB-1158 (Calithera Biosciences).

[00170] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают CB-839 (Calithera Biosciences).

[00171] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, то есть белками, экспрессируемыми на клеточной поверхности опухолевых клеток. Одобренные антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело к CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, Газива®, Genentech), ибритумомаб (антитело к CD20 и иттрий-90, Зевалин®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антигликолипидное актитело к GD2, Unituxin®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело к HER2, Herceptin®, Genentech); адо-трастузумаб эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, Kadcyla®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, Perjeta®, Genentech); и брентуксимаб ведотин (конъюгат антитела к CD30-лекарственное средство, Adcetris®, Seattle Genetics).

[00172] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор топоизомеразы. Одобренные ингибиторы топоизомеразы, применимые в настоящем изобретении, включают иринотекан (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают пиксантрон (Pixuvri®, CTI Biopharma).

[00173] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор антиапоптотических белков, таких как BCL-2. Одобренные антиапоптотические средства, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают венетоклакс (Venclexta®, AbbVie/Genentech); и блинатумомаб

(Blincyto®, Amgen). Другие терапевтические средства, нацеленные на апоптотические белки, которые прошли клинические испытания и могут быть использованы в настоящем изобретении, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

[00174] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор андрогенных рецепторов. Одобренные ингибиторы андрогенных рецепторов, применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (Xtandi®, Astellas/Medivation); одобренные ингибиторы синтеза андрогенов включают абиратерон (Zytiga®, Centocor/Ortho); одобренный антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегараликс, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

[00175] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов. Одобренные SERM, применимые в настоящем изобретении, включают ралоксифен (Evista®, Eli Lilly).

[00176] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор резорбции костной ткани. Одобренным терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию костной ткани, является деносумаб (Xgeva®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, обнаруженным на поверхности остеокластов, их предшественников и остеокластоподобных гигантских клеток, которые опосредуют патологию костной ткани при солидных опухолях с костными метастазами. Другие одобренные терапевтические средства, ингибирующие резорбцию костной ткани, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (Zometa®, Novartis).

[00177] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор взаимодействия между двумя первичными белками-супрессорами p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы белков-супрессоров p53, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), сшитый пептид, который равносильно связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. В настоящее время ALRN-6924 проходит клинические испытания для лечения ОМЛ, прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

[00178] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета или TGFß). Исследуемые ингибиторы белков TGF-бета, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело к TGF-бета, которое

тестируется в клинических исследованиях для лечения различных видов рака, включая рак молочной железы, легких, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах осуществления ингибитор белков TGF-бета представляет собой фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который исследуют для лечения меланомы (NCT00923169); почечно-клеточной карциномы (NCT00356460); и немелкоклеточного рака легкого (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ловушку TGF-бета, такую как описана в публикации Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним из терапевтических соединений, которые в настоящее время проходят клинические испытания для лечения солидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA - ранее MSB0011459X), которое представляет собой биспецифическое соединение-ловушку против PD-L1/TGFß (NCT02699515); и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью человеческого антитела класса IgG1 к PD-L1, слитого с внеклеточным доменом рецептора II TGF-бета человека, который функционирует как «ловушка» TGFβ.

[00179] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств выбраны из глембатумумаба, ведотин-монометилауристатина E (MMAE) (Celldex), антитела к гликопротеину NMB (gpNMB) (CR011), связанного с цитотоксическим MMAE. gpNMB представляет собой белок, сверхэкспрессируемый несколькими типами опухолей, ассоциируемый со способностью раковых клеток к метастазированию.

[00180] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; активные соединения на основе микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, индуцирующие процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные на/снижающие активность белка или липидкиназы, и дополнительные антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность белка или липидной фосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матричных металлопротеиназ; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных

новообразований; соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как такие как 17-AAG (17-аллиламиногельданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметокси-гельданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Temodal®); ингибиторы кинезинового белка митотического веретена, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZd_6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин.

[00181] В контексте данного документа термин «ингибитор ароматазы» относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, особенно атаместан, экземестан и форместан, и, в частности, нестероидные средства, особенно аминоглютетимид, роглетимид, пиридоглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан продается под торговым наименованием Aromasin™. Форместан продается под торговым наименованием Lentaron™. Фадрозол продается под торговым наименованием Afema™. Анастрозол продается под торговым наименованием Arimidex™. Летрозол продается под торговыми наименованиями Femara™ или Femar™. Аминоглутетимид продается под торговым наименованием Orimeten™. Комбинация по изобретению, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, применима, в частности для лечения опухолей, положительных по рецепторам гормонов, таких как опухоли молочной железы.

[00182] В контексте данного документа термин «антиэстроген» относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецептора эстрогена. Термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен продается под торговым наименованием Nolvadex™. Ралоксифена гидрохлорид продается под торговым наименованием Evista™. Фулвестрант, подлежащий введению, продается под торговым наименованием Faslodex™. Комбинация по изобретению, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой антиэстроген, применима, в частности для лечения опухолей, положительных по рецептору эстрогена, таких как опухоли молочной железы.

[00183] В контексте данного документа термин «антиандроген» относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается этим, бикалутамид (Casodex™). В контексте данного документа термин «агонист гонадорелина» включает, но не ограничивается ими, абареликс,

гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин, подлежащий введению, продается под торговым наименованием Zoladex™.

[00184] Термин «ингибитор топоизомеразы I» в контексте данного документа включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотециан и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, т.е. под торговым наименованием Camptosar™. Топотекан продается под торговым наименованием Hycamptin™.

[00185] Термин «ингибитор топоизомеразы II» в контексте данного документа включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомальную форму, такуюкак Caelyx™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны митоксантрон и лосоксантрон, а также подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид продается под торговым наименованием Etopophos™. Тенипозид продается под торговым наименованием VM 26-Bristol. Доксорубицин продается под торговым наименованием Acriblastin™ или Adriamycin™. Эпирубицин продается под торговым наименованием Farmorubicin™. Идарубицин продается под торговым наименованием Zavedos™. Митоксантрон продается под торговым наименованием Novantron.

[00186] Термин «активный в отношении микротрубочек агент» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включая, но не ограничиваясь ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластина сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; кохицин и эпотилоны, и их производные. Паклитаксел продается под торговым наименованием Taxol™. Доцетаксел продается под торговым наименованием Taxotere™. Винбластина сульфат продается под торговым наименованием Vinblastin R.P™. Винкристина сульфат продается под торговым наименованием Farmistin™.

[00187] В контексте данного документа термин «алкилирующий агент» включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид продается под торговым наименованием Cyclostin™. Ифосфамид продается под торговым наименованием Holoxan™.

[00188] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» или «ингибиторы HDAC» относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и обладают антипролиферативной активностью. Это включает, но не ограничивается ими, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

[00189] Термин «противоопухолевый антиметаболит» включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин продается под торговым наименованием Xeloda™. Гемцитабин продается под торговым наименованием Gemzar™.

[00190] В контексте данного документа термин «соединение платины» включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цис-платин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым наименованием Carboplat™. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым наименованием Eloxatin™.

[00191] Термин «соединения, нацеленные на/снижающие активность белка или липидной киназы; или активность белка или липидной фосфатазы; или другие антиангиогенные соединения» в контексте данного документа включает, но не ограничивается этим, ингибиторы протеин-тирозинкиназы и/или сериновой и/или треониновой киназы или ингибиторы липидных киназ, такие как a) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), например, соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность PDGFR, особенно соединения, ингибирующие рецептор PDGF, например, производные N-фенил-2-пиримидин-амина, такие как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), например, соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность IGF-IR, особенно соединения, ингибирующие киназную активность рецептора IGF-I, или антитела, нацеленные на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторов роста; d) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ Trk, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ AxI; f) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ Ret; g) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, входящего в семейство PDGFR, например, соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ c-Kit, особенно соединения, ингибирующие рецептор c-Kit, например, иматиниб; i) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие

активность членов семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназа BCR-Abl) и мутанты, например, соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность членов семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производные N-фенил-2-пиримидин-амина, например, иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дазатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность членов семейства серин/треониновых киназ протеинкиназы C (PKC) и Raf, членов семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или членов семейства циклин-зависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, Bryostatin 1, перифозин; llmofosine; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеин-тирозинкиназы, например, соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеин-тирозинкиназы, включают иматиниб мезилат (Gleevec™) или тирфостин, например, Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; энантиомер Tyrphostin B44 (+); Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин (4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}-бензойной кислоты адамантиловый эфир; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, нацеленные, снижают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, особенно соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства рецепторных тирозинкиназ EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4 или связываются с EGF или лигандами, связанными с EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3, и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность c-Met, особенно соединения, ингибирующие киназную активность рецептора c-Met, или антитела, нацеленные на внеклеточный домен c-Met или связывающиеся с HGF, n) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие киназную активность одного или более членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включая,

но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие киназную активность PI3 киназы (PI3K), включающие, но не ограничивающиеся ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пикрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие сигнальные эффекты пути белка hedgehog (Hh) или пути рецептора smoothened (SMO), включающие, но не ограничивающиеся ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00192] В контексте данного документа термин «ингибитор PI3K» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K- C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, применимых в данном изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00193] В контексте данного документа термин «ингибитор Bcl-2» включает, помимо прочего, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка B-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, помимо прочего, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2 Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и их аналоги; см. WO2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Шэньянский фармацевтический университет), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Мичиганский университет) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой низкомолекулярное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00194] В контексте данного документа термин «ингибитор BTK» включает, помимо прочего, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (BTK), включая, помимо прочего, AVL-292 и ибрутиниб.

[00195] В контексте данного документа термин «ингибитор SYK» включает, помимо прочего, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, помимо прочего, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00196] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих BTK, и состояния, поддающиеся лечению такими соединениями в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, можно найти в WO 2008039218 и WO 2011090760, которые полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[00197] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и состояния, поддающиеся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, можно найти в WO 2003063794, WO 2005007623 и WO 2006078846, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00198] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих PI3K, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, можно найти в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[00199] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих JAK, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, можно найти в WO 2009114512, WO 2008109943, WO 2007053452, WO 2000142246 и WO 2007070514, которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

[00200] Дополнительные антиангиогенные соединения включают соединения, имеющие другой механизм действия, например, не связанный с ингибированием белков или липидкиназ, т.е. талидомид (Thalomid™) и TNP-470.

[00201] Примеры ингибиторов протеасом, применимых в комбинации с соединениями по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспорамид A, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708,

[00202] Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность белка или липидной фосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

[00203] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α-γ- или δ-токоферол или α-γ- или δ-токотриенол.

[00204] В контексте данного документа термин ингибитор циклооксигеназы включает, но не ограничивается ими, ингибиторы ЦОГ-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и их производные, такие как целекоксиб (Celebrex™), рофекоксиб (Vioxx™), эторикоксиб, вальдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная

кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00205] Термин «бисфосфонаты» в контексте данного документа включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота продается под торговым наименованием Didronel™. Клодроновая кислота продается под торговым наименованием Bonefos™. Тилудроновая кислота продается под торговым наименованием Skelid™. Памидроновая кислота продается под торговым наименованием Aredia™. Алендроновая кислота продается под торговым наименованием Fosamax™. Ибандроновая кислота продается под торговым наименованием Bondranat™. Ризедроновая кислота продается под торговым наименованием Actonel™. Золедроновая кислота продается под торговым наименованием Zometa™. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

[00206] Термин «ингибитор гепараназы» в контексте данного документа относится к соединениям, которые нацелены на, снижают или ингибируют расщепление сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. В контексте данного документа термин «модификатор биологического ответа» относится к лимфокину или интерферону.

[00207] Термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, в контексте данного документа относится к соединениям, которые нацелены на, снижают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). Термин «ингибитор теломеразы» в контексте данного документа относится к соединениям, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

[00208] Термин «ингибитор метионинаминопептидазы» в контексте данного документа относится к соединениям, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[00209] В контексте данного документа термин «ингибитор протеасомы» относится к соединениям, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность протеасомы.

Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade™) и MLN 341.

[00210] В контексте данного документа термин «ингибитор матриксной металлопротеиназы» или («ингибитор MMP») включает, но не ограничивается ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, гидроксаматный пептидомиметический ингибитор батимастат и его перорально биодоступный аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[00211] Термин «соединения, применяемые для лечения гематологических злокачественных новообразований» в контексте данного документа включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие активность FMS-подобных рецепторов тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофуранзилцитозин (ara-c) и бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют киназу анапластической лимфомы.

[00212] Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность FMS-подобных рецепторов тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00213] В контексте данного документа термин «ингибиторы HSP90» включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие внутреннюю АТФазную активности HSP90; деградирующие, нацеленные на, снижающие или ингибирующие белки-клиенты HSP90 через убиквитиновый протеосомный путь. Соединения, нацеленные на, снижающие или ингибирующие внутреннюю АТФазную активность HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино, 17-деметоксигельданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; ингибиторы радицикола и HDAC.

[00214] Термин «антипролиферативные антитела» в контексте данного документа включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Herceptin™), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), PRO64553 (антитело к CD40) и антитело к 2C4. Под антителами подразумеваются интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител, если они проявляют желаемую

биологическую активность.

[00215] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации со стандартной терапией лейкоза, особенно в комбинации с терапией, применяемой для лечения ОМЛ. В частности, соединения по настоящему изобретению можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применимыми для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ара-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и PKC412.

[00216] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ара-С, аналог пиримидина, который представляет собой производное 2'-альфа-гидроксирибозы (арабинозида) дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, снижают или ингибируют активность ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), такие как натрия бутират и субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, описанные в US 6 552 065, включая, но не ограничиваясь ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, особенно лактатную соль. Антагонисты рецептора соматостатина в контексте данного документа относятся к соединениям, которые нацелена на, лечат или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230. К подходам, направленным на разрушение опухолевых клеток, относятся такие подходы, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое возникает либо в виде электромагнитных лучей (таких как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо в виде частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предусмотрено в лучевой терапии, но не ограничивается ею, и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1 , pp. 248-275 (1993).

[00217] Также включены связующие EDG и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. В контексте данного документа термин «связующее EDG» относится к классу иммунодепрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к аналогам пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничиваясь ими, флударабин и/или

цитозинарабинозид (ара-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (особенно в комбинации с ара-С против ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы являются, в частности, производные гидроксимочевины или 2-гидрокси-1Н-изоиндол-1,3-диона.

[00218] Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела VEGF, как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазинсукцинат; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антраниловой кислоты;ZD4190; Zd_6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела к VEGF или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Macugon; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело класса IgGI к VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin™).

[00219] Фотодинамическая терапия в контексте данного документа относится к терапии, в которой используются определенные химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения, для лечения или предотвращения рака. Примеры фотодинамической терапии включают лечение соединениями, такими как Visudyne™ и порфимер натрия.

[00220] Ангиостатические стероиды в контексте данного документа относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокотизол, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00221] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00222] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; кшРНК или киРНК; или различные соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[00223] Структура активных соединений, идентифицированных кодовыми номерами, общими или торговыми наименованиями, может быть взята из актуального издания стандартного справочника «The Merck Index» или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

4.2.2. Примеры иммуноонкологических средств

[00224] В некоторых вариантах осуществления одно или более других терапевтических средств представляют собой иммуноонкологическое средство. В контексте данного документа термин «иммуноонкологическое средство» относится к средству, эффективно усиливающему, стимулирующему и/или активирующему иммунные ответы у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства с соединением по изобретению оказывает синергический эффект при лечении рака.

[00225] Иммуноонкологическое средство может быть, например, низкомолекулярным лекарственным средством, антителом или биологическим средством, или средством на основе малых молекул. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но не ограничиваются ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

[00226] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят к усилению антигенспецифических Т-клеточных ответов.

[00227] Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которые связываются с родственными членами семейства рецепторов TNF, которое включает CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00228] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток, для стимуляции иммунного ответа.

[00229] В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения по изобретению и иммуноонкологического средства может стимулировать ответы Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00230] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонистов активирующих рецепторов на NK-клетках. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонисты KIR, такие как лирилумаб.

[00231] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой средство, которое ингибирует или истощает макрофаги или моноциты, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00232] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из агонистических средств, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующих агентов, которые ослабляют передачу сигналов через ингибирующие рецепторы, антагонистов и одного или более средств, которые системно повышают частоту противоопухолевых Т-клеток, средств, которые преодолевают различные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют взаимодействие с ингибирующими рецепторами (например, взаимодействие PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют Treg (например, с помощью моноклонального антитела к CD25 (например, даклизумаба) или путем ex vivo истощения с применением микрогранул, покрытых антителом к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предотвращают энергию или истощение Т-клеток) и средств, которые вызывают активацию естественного иммунитета и/или воспаление в местах опухоли.

[00233] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой антагонистическое антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к CTLA-4 представляет собой

YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[00234] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть, которое специфически связывается с рецептором запрограммированной гибели-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1, В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 представляет собой антагонистическое антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистическое антитело к PD-1 представляет собой OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство может представлять собой пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, называемый AMP-224,

[00235] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-L1 представляет собой антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

[00236] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонист LAG-3 представляет собой антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00237] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 (4-1BB) представляет собой агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00238] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело GITR представляет собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518

(WO006/105021, WO009/009116) или MK-4166 (WO11/028683).

[00239] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист индоламин (2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte); индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиба (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS: F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермент, расщепляющий кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00240] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления агонист OX40 представляет собой агонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00241] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах осуществления антагонист OX40L представляет собой антагонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00242] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонист CD40 представляет собой антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD40 представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00243] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD27 представляет собой варлилумаб.

[00244] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

[00245] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олатумумаб,

пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

[00246] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство. Например, антитела, блокирующие ингибирующую ось PD-1 и PD-L1, могут высвобождать активированные опухолереактивные Т-клетки, и в клинических испытаниях было показано, что они вызывают стойкий противоопухолевый ответ при увеличивающихся количествах гистологий опухолей, включая некоторые типы опухолей, которые обычно не считались чувствительными к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. Антитело к PD-1 ниволумаб (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, также известное как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558) продемонстрировало способность улучшать общую выживаемость у пациентов с RCC, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после предшествующей антиангиогенной терапии.

[00247] В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство специфически индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Одобренные иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают помалидомид (Pomalyst®, Celgene); леналидомид (Ревлимид®, Celgene); ингенола мебутат (Picato®, LEO Pharma).

[00248] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из сипулеуцел-Т (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая была одобрена для лечения бессимптомного или минимально симптоматического метастатического кастрационно-резистентного (гормонально-рефрактерного) рака предстательной железы; и талимоген лагерпарепвек (Imlygic®, BioVex/Amgen, ранее известный как T-VEC), генетически модифицированная онколитическая вирусная терапия, одобренная для лечения нерезектабельных кожных, подкожных и узловых поражений при меланоме. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из онколитической вирусной терапии, такой как пексастимоген девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вирус осповакцины с дефицитом тимидинкиназы (TK-), сконструированный для экспрессии ГМ-КСФ для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (NCT02562755) и меланомы (NCT00429312); пелареопрепа (Reolysin®, Oncolytics Biotech), варианта респираторного кишечного орфанного вируса (реовируса), который не реплицируется в клетках, не активированных RAS, при многих видах рака, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы

и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322); и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (NCT 00861627); энаденотуцирева (NG-348, PsiOxus, ранее известный как ColoAd1), аденовируса, сконструированного для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного для белка CD3 Т-клеточного рецептора, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или распространенных эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи, и рак слюнных желез (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовируса, сконструированного для экспрессии ГМ-КСФ, при меланоме (NCT03003676); и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы коровьей оспы, сконструированные для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкоронидазы или бета-гал/симпортера йодида натрия человека (hNIS), соответственно, были изучены при перитонеальном карциноматозе (NCT01443260); раке фаллопиевых труб, раке яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовируса, сконструированного для экспрессии ГМ-КСФ, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

[00249] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вируса коровьей оспы с дефицитом ТК и фактора роста осповакцины, сконструированного для экспрессии цитозиндезаминазы, который способен преобразовывать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксическое средство 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтических средств на основе пептидов, нацеленных на трудно поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), сконструированного аденовируса, обозначенного как Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вируса везикулярного стоматита (VSV), сконструированного для экспрессии гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно сконструирован для экспрессии антигенов, предназначенных для повышения антиген-специфического ответа $CD8^+$ Т-клеток.

[00250] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой Т-клетку, сконструированную для экспрессии химерного антигенного рецептора или CAR. Т-клетки, сконструированные для экспрессии такого химерного антигенного рецептора, называются CAR-Т-клетками.

[00251] Были сконструированы CAR, состоящие из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфичных к антигенам клеточной поверхности, специфичных для антигенов клеточной поверхности, слитых с эндодоменами,

которые являются функциональным концом Т-клеточного рецептора (TCR), например, сигнальный домен CD3-дзета из TCR, который способен генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. После связывания антигена такие CAR связываются с эндогенными сигнальными путями в эффекторной клетке и генерируют активирующие сигналы, подобные тем, которые инициируются комплексом TCR.

[00252] Например, в некоторых вариантах осуществления CAR-T-клетка является одной из клеток, описанных в патенте США 8 906 682 (июнь; который полностью включен в настоящее описание посредством ссылки), в котором описаны CAR-T-клетки, сконструированные с возможностью включения внеклеточного домена, имеющего антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи комплекса Т-клеточного антигенного рецептора (такой как CD3 дзета). При экспрессии в Т-клетке CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основе специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется на злокачественных В-клетках. В настоящее время проводится более 200 клинических испытаний с использованием CAR-T по широкому спектру показаний. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[00253] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой активатор орфанного рецептора, родственного рецептору ретиноевой кислоты γ(RORγt). RORγt представляет собой фактор транскрипции, играющий ключевую роль в дифференцировке и поддержании эффекторных субпопуляций CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) Т-клеток типа 17, а также в дифференцировке субпопуляций врожденных иммунных клеток, экспрессирующих IL-17, таких как NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления активатором RORγt является LYC-55716 (Lycera), который в настоящее время проходит клинические испытания для лечения солидных опухолей (NCT02929862).

[00254] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой агонист или активатор толл-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который изучается для лечения В-клеточной, фолликулярной и других лимфом (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который изучается для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

[00255] Другие иммуноонкологические средства, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics),

моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело к NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), антитело к MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к GITR.

[00256] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство выбрано из элотузумаба, мифамуртида, агониста или активатора толл-подобного рецептора и активатора RORγt.

[00257] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее терапевтическое средство представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (rhIL-15). rhIL-15, который был изучен в клиническом исследовании в качестве средства для лечения меланомы и почечно-клеточного рака (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), комплекс слияния, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимым IL-15-связывающим белком IL-15, альфа-цепь рецептора (IL15:sIL-15RA), который был изучен в клинических исследованиях фазы 1 для лечения меланомы, почечно-клеточного рака, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00258] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из средств, описанных в публикации Jerry L. Adams ET. AL., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy **2015**, Vol. 14, pages 603-622, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из примеров, описанных в таблице 1 в публикации Jerry L. Adams ET. AL. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой небольшую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из перечисленных в таблице 2 в публикации Jerry L. Adams ET. AL. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой низкомолекулярное средство, выбранное из перечисленных в таблице 2 в публикации Jerry L. Adams ET. AL.

[00259] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из низкомолекулярных иммуноонкологических средств, описанных в публикации

Peter L. Toogood, “Small molecule immuno-oncology therapeutic agents,” Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, Vol. 28, pages 319-329, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой средство, нацеленное на пути, как описано в публикации Peter L. Toogood.

[00260] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из средств, описанных в публикации Sandra L. Ross et al., “Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing”, PLoS ONE 12(8): e0183390, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой конструкцию привлекающего Т-клетки биспецифического антитела (BiTE®). В некоторых вариантах осуществления конструкция привлекающего Т-клетки биспецифического антитела (BiTE®) представляет собой конструкцию биспецифического антитела к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция привлекающего Т-клетки биспецифического антитела (BiTE®) представляет собой конструкцию биспецифического антитела к EGFR/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция привлекающего Т-клетки биспецифического антитела (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления конструкция привлекающего Т-клетки биспецифического антитела (BiTE®) активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины, индуцирующие активацию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках-свидетелях. В некоторых вариантах осуществления конструкция привлекающего Т-клетки биспецифического антитела (BiTE®) активирует Т-клетки, что приводит к индуцированному лизису клеток-свидетелей. В некоторых вариантах осуществления клетки-свидетели находятся в солидных опухолях. В некоторых вариантах осуществления клетки-свидетели, подвергающиеся лизису, находятся в непосредственной близости от BiTE®-активированных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления клетки-свидетели включают раковые клетки, отрицательные в отношении опухолеассоциированного антигена (TAA). В некоторых вариантах осуществления клетки-свидетели включают EGFR-отрицательные раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой размноженную ex vivo инфильтрирующую опухоль Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой конструкцию биспецифического антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые непосредственно

связывают Т-клетки с опухолеассоциированными поверхностными антигенами (TAA).

Примеры ингибиторов контрольной точки иммунного ответа

[00261] В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки иммунного ответа, как описано в настоящем документе.

[00262] Используемый здесь термин «ингибитор контрольной точки» относится к средствам, применимым для предотвращения уклонения раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов противоопухолевой иммуносубверсии известен как «истощение Т-клеток», которое возникает в результате хронического воздействия антигенов, что приводит к активизации ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы служат иммунными контрольными точками для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

[00263] PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3 (Tim-3), ген активации лимфоцитов-3 (Lag-3; CD223) и другие часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные «привратники», которые позволяют внеклеточной информации определять, должна ли происходить прогрессия клеточного цикла и другие внутриклеточные сигнальные процессы.

[00264] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой антитело к PD-1. PD-1 связывается с рецептором запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1), чтобы предотвратить связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, тем самым подавляя способность опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

[00265] В одном аспекте ингибитор контрольной точки представляет собой биологическое терапевтическое средство или небольшую молекулу. В другом аспекте ингибитор контрольной точки представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или их комбинацию. В еще одном аспекте ингибитор контрольной точки ингибирует белок контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В дополнительном аспекте ингибитор контрольной точки взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранным из CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160,

CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В одном аспекте ингибитор контрольной точки представляет собой иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В дополнительном аспекте интерлейкин представляет собой IL-7 или IL-15. В конкретном аспекте интерлейкин представляет собой гликозилированный IL-7. В дополнительном аспекте вакцина представляет собой вакцину на основе дендритных клеток (ДК).

[00266] Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое блокирует или ингибирует статистически значимым образом ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать низкомолекулярные ингибиторы или могут включать антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются и блокируют или ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек, или антитела, которые связываются и блокируют или ингибируют лиганды рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые могут быть нацелены на блокирование или ингибирование, включают, но не ограничиваются ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит к семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех NK-, γδ- и $CD8^+$ (αβ) Т-клетках памяти), CD160 (также обозначаемый как BY55), CGEN-15049, киназы CHK 1 и CHK2, A2aR, и различные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются ими, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются и блокируют или ингибируют активность одного или более из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают тремелимумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), антитело к OX40, моноклональное антитело к PD-L1 (антитело к B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), моноклональное антитело BY55, AMP224 (антитело к PDL1), BMS-936559 (антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL1) и ипилимумаб (ингибитор контрольной точки антитела к CTLA-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, PD-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

[00267] В определенных вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (Opdivo®), ипилимумаба (Yervoy®) и пембролизумаба

(Keytruda®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из ниволумаба (антитело к PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаба (антитело к PD-1, Keytruda®, Merck); ипилимумаба (антитело к CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаба (антитело к PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); и атезолизумаба (антитело к PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

[00268] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ламбролизумаба (MK-3475), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаба, лирлумаба, IPH2101, пембролизумаба (Keytruda®) и тремелимумаба.

[00269] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа представляет собой REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, протестированное на пациентах с базально-клеточной карциномой (NCT03132636); НМРЛ (NCT03088540); кожной плоскоклеточной карциномой (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662); и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, в клинических испытаниях при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме и множественной миеломе; авелумаб (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), также известный как MSB0010718C), полностью человеческое антитело класса IgG1 к PD-L1, в клинических испытаниях при немелкоклеточном раке легкого, карциноме из клеток Меркеля, мезотелиоме, солидных опухолях, раке почки, раке яичников, раке мочевого пузыря, раке головы и шеи, а также раке желудка; или PDR001 (Novartis), ингибирующее антитело, которое связывается с PD-1, в клинических испытаниях немелкоклеточного рака легкого, меланомы, трижды негативного рака молочной железы и распространенных или метастатических солидных опухолей. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к CTLA-4, которое изучалось в клинических испытаниях по ряду показаний, включая: мезотелиому, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, В-крупноклеточную лимфому, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественную миелому, рак мочевого пузыря, саркому мягких тканей и меланому. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой антитело к CTLA4, которое изучается в рамках клинических испытаний фазы 1 солидных опухолей на поздних стадиях (NCT02694822).

[00270] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор муцина Т-клеточного иммуноглобулина, содержащего белок-3 (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) представляет собой антитело к TIM-3, которое изучается для применения при солидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляет собой антитело к TIM-3, которое изучается для применения при солидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляет собой антитело к TIM-3, которое изучается для применения на поздних стадиях злокачественных новообразований (NCT02608268).

[00271] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM или TIGIT, иммунного рецептора на определенных Т-клетках и NK-клетках. Ингибиторы TIGIT, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); и моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

[00272] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают BMS-986016, REGN3767 и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело к LAG-3, изучается для применения при глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron) также является антителом к LAG-3 и изучается для применения при злокачественных новообразованиях (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой слитый белок LAG-3-Ig, который изучается для применения при меланоме (NCT02676869); аденокарцинома (NCT02614833); и метастатическом раке молочной железы (NCT00349934).

[00273] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые изучаются в клинических испытаниях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистическое антитело к OX40, при метастатическом раке почки (NCT03092856) и распространенном раке и новообразованиях (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистическое антитело к OX40, в исследованиях рака фазы 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическое антитело к OX40, при солидных опухолях на поздних стадиях (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистическое антитело к OX40 (Medimmune/AstraZeneca), у пациентов с колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155), и

метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к OX40, при распространенном раке (NCT02737475).

[00274] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называемые 4-1BB). Агонисты CD137, которые изучаются в клинических испытаниях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), агонистическое антитело к CD137, для применения при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (NCT02951156) и при раке и новообразованиях на поздних стадиях (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к CD137, для применения при меланоме и раке кожи (NCT02652455), глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981).

[00275] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучаются в клинических испытаниях, включают варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), агонистическое антитело к CD27, при плоскоклеточном раке головы и шеи, карциноме яичников, колоректальном раке, почечно-клеточном раке и глиобластоме (NCT02335918); лимфоме (NCT01460134); а также глиоме и астроцитоме (NCT02924038).

[00276] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают агонисты глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучаются в клинических испытаниях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), агонистическое антитело к GITR, при злокачественной меланоме и других злокачественных солидных опухолях (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, при солидных опухолях и лимфоме (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, при распространенном раке (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, при солидных опухолях (NCT02132754) и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), молекула агонистического гексамерного GITR-лиганда с доменом Fc IgG1 человека, при солидных опухолях на поздних стадиях (NCT02583165).

[00277] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают агонисты индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, также известного как CD278). Агонисты ICOS, которые изучаются в клинических испытаниях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое антитело к ICOS при лимфомах (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, в фазе 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, в фазе 1

(NCT02904226).

[00278] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы киллерного IgG-подобного рецептора (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучаются в клинических испытаниях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, при лейкозах (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломе (NCT02252263) и лимфоме (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) при миеломе (NCT01222286 и NCT01217203); и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2) при лимфоме (NCT02593045).

[00279] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47 взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучаются в клинических испытаниях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), антагонистический вариант (SIRPa), который связывается с CD47 и предотвращает опосредованную CD47/SIRPa передачу сигналов, в фазе 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный слитый белок, созданный путем связывания N-концевого CD47-связывающего домена SIRPa с Fc-доменом IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращения его доставки сигнала «не есть» макрофагам, изучается в клинических испытаниях фазы 1 (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к CD47, при лейкозах (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) при колоректальных новообразованиях и солидных опухолях (NCT02953782), остром миелоидном лейкозе (NCT02678338) и лимфоме (NCT02953509).

[00280] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучаются в клинических испытаниях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73 при солидных опухолях (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, при солидных опухолях (NCT02754141).

[00281] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известного как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые изучаются в клинических испытаниях, включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, при лимфоме (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, в фазе 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

[00282] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучаются в клинических испытаниях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), низкомолекулярный ингибитор CSF1R, при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, метастатическом и распространенном раке (NCT02777710), а также меланоме, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) и раке яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, при раке поджелудочной железы (NCT03153410), меланоме (NCT03101254) и солидных опухолях (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илоксил]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), пероральный ингибитор CSF1R, при солидных опухолях на поздних стадиях (NCT02829723).

[00283] Ингибиторы контрольных точек, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучаются в клинических испытаниях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, при новообразованиях головы и шеи (NCT02643550) и хроническом лимфоцитарном лейкозе (NCT02557516).

[00284] В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольной точки иммунного ответа выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

5. Способы применения

[00285] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, как правило, применимы для ингибирования eIF4E или его мутанта.

[00286] Активность соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора eIF4E или его мутанта, можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, определяющие ингибирование eIF4E или его мутанта. В альтернативных анализах *in vitro* осуществляется количественное определение способности ингибитора связываться с eIF4E. Подробные условия анализа соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора eIF4E, или его мутанта, изложены в приведенных ниже примерах.

[00287] Предложенные соединения являются ингибиторами eIF4E и, следовательно, применимы для лечения одного или более нарушений, связанных с активностью eIF4E. Таким образом, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения eIF4E-опосредованного нарушения, включающему стадию

введения нуждающемуся в этом пациенту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В определенных вариантах осуществления eIF4E-опосредованное нарушение представляет собой eIF4E-опосредованный рак. В некоторых вариантах осуществления eIF4E-опосредованный рак выбран из рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, глиобластомы, саркомы, меланомы, рака предстательной железы и лимфом. В некоторых вариантах осуществления eIF4E-опосредованный рак представляет собой рак молочной железы.

[00288] В контексте данного документа термины «лечение», «лечить» и «процесс лечения» означают обращение вспять, облегчение, задержку начала или подавление прогрессирования заболевания или нарушения или одного, или более симптомов заболевания, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно применять после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно применять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно применять в отношении пациента с предрасположенностью до начала симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или замедления их рецидива.

[00289] В контексте данного документа термины «eIF4E-опосредованные» нарушения, заболевания и/или состояния, используемые в настоящем документе, означают любое заболевание или другое паталогическое состояние, в котором, как известно, eIF4E или его мутант играет важную роль, включая, без ограничения, клеточное пролиферативное нарушение. В некоторых вариантах осуществления клеточное пролиферативное нарушение представляет собой рак, как описано в настоящем документе.

Злокачественное новообразование

[00290] В некоторых вариантах осуществления рак включает, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома,

лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, саркома Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, карцинома толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовых желез, карцинома сальных желез, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карцинома легкого, мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитома, глиобластома мультиформная (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая невринома, олигодендроглиома, шваннома, нейрофибросаркома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

[00291] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую невринома, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому или ретинобластому.

[00292] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой акустическую невриному, астроцитому (например, степень I — пилоцитарная астроцитома, степень II — астроцитома низкой степени злокачественности, степень III — анапластическая астроцитома или степень IV — глиобластома (GBM)), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпендимому, медуллобластому, менингиому, метастатическую опухоль головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивная нейроэктодермальная (PNET) опухоль или шванному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой тип, чаще обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитома (JPA), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидного тела, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой ребенка или педиатрического пациента.

[00293] Рак включает, в другом варианте осуществления, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный рак (печени и желчных протоков), рак костей, рак поджелудочной

железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (рак желудка, колоректальный рак и рак двенадцатиперстной кишки), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почки или уретры, неходжкинскую лимфому, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, рак коры надпочечников, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или комбинацию одного или более из вышеперечисленных видов рака.

[00294] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, эпителиального рака яичника или рака фаллопиевой трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; адренокортикальной аденомы; рака поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00295] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикальной аденомы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы,

злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00296] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, такуюкак саркома, карцинома или лимфома. Солидные опухоли обычно состоят из аномальной массы ткани, которая, как правило, не включает кисты или жидкие участки. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анальной области; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого (SCLC); рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника или рака фаллопиевой трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; адренокортикальной карциномы; рака поджелудочной железы; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00297] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анальной области, рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевых труб, папиллярно-серозной цистаденокарциномы, папиллярно-серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикального рака, рака поджелудочной железы, протоковой карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00298] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, адренокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00299] В одном варианте осуществления рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC). В некоторых вариантах рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эпителиальный рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и костей В некоторых вариантах рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак адренокортикальную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой MPNST, ассоциированные с нейрофиброматозом-1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления рак

представляет собой медуллобластому.

[00300] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), адренокортикальную карциному, рак анальной области, рак аппендикса, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль мозга, астроцитому, опухоль головного и спинного мозга, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, рак детского возраста, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному In Situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную опухоль из зародышевых клеток, экстрагонадальную опухоль из зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль ЖКТ, стромальную опухоль ЖКТ (GIST), опухоль из зародышевых клеток, опухоль из зародышевых клеток яичников, гестационную трофобластическую опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, рак из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, рак гипофарингеальной области, внутриглазную меланому, опухоли из островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и ротовой полости, рак печени, лобулярную карциному in situ (LCIS), рак легкого, лимфому, СПИД-ассоциированную лимфому, макроглобулинемию, рак груди у мужчин, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с оккультной первичной опухолью, карциному средостения с вовлечением гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазмоклеточное новообразование, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое/миелопролиферативное новообразование, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелому, множественную миелому, хроническое миелопролиферативное нарушение, рак полости носа, рак околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому,

немелкоклеточный рак легкого, рак рта, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточное новообразование, плевропульмональную бластому, рак молочной железы, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, почечно-клеточную карциному, рак почечной лоханки, рак мочеточника, переходноклеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легких, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи с оккультной первичной опухолью, плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC), рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимому, карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трижды негативный рак молочной железы (TNBC), гестационную трофобластическую опухоль, первичную опухоль неизвестной локализации, необычный рак детского возраста, рак уретры, рак матки, саркому матки, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильмса.

[00301] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы (включая TNBC), рака шейки матки, колоректального рака, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-лимфомы (DLBCL), аденокарциномы пищевода, глиобластомы, рака головы и шеи, лейкоза (острого и хронического), низкодифференцированной глиомы, рака легкого (включая аденокарциному, немелкоклеточный рак легкого и плоскоклеточную карциному), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), меланомы, множественной миеломы (ММ), рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почек (включая светлоклеточную карциному почки и папиллярно-клеточную карциному почки) и рака желудка.

[00302] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), рак поджелудочной железы, рак печени, гепатоцеллюлярный рак, нейробластому, другие солидные опухоли или другие гематологические раковые заболевания.

[00303] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, множественную миелому

или ОМЛ.

[00304] В настоящем изобретении дополнительно предложены способы и композиции для диагностики, прогнозирования и лечения рака, ассоциированного с вирусом, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли, положительные на вирус папилломы человека (ВПЧ)-16, и Т-клеточный лейкоз у взрослых, который вызывается вирусом Т-лимфотропным вирусом человека типа I (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в лейкозные клетки (см.https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/ NCT02631746); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, раке носоглотки, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточном раке головы и шеи и раке из клеток Меркеля. (См. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759; см. также https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892)

[00305] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения опухоли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения **II** или его фармацевтической соли, или композиции, и иммуноонкологического средства, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления опухоль включает любой из видов рака, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления опухоль включает меланому. В некоторых вариантах осуществления опухоль включает рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления опухоль включает рак легкого. В некоторых вариантах осуществления опухоль включает мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В некоторых вариантах осуществления опухоль включает немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

[00306] В некоторых вариантах осуществления опухоль лечат путем остановки дальнейшего роста опухоли. В некоторых вариантах осуществления опухоль лечат путем уменьшения размера (например, объема или массы) опухоли по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 99% относительно размера опухоли до лечения. В некоторых вариантах осуществления опухоли лечат путем уменьшения количества опухолей у пациента по меньшей мере на 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 99% по отношению к количеству опухолей до лечения.

[00307] Соединения и композиции в соответствии со способом по настоящему изобретению можно вводить с использованием любого количества и пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести рака. Точное необходимое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего

состояния субъекта, тяжести заболевания или состояния, конкретного средства, способа его введения и т. п. Соединения и композиции в соответствии со способом по настоящему изобретению предпочтительно изготавливают в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение «стандартная лекарственная форма» в контексте данного документа относится к физически дискретной единице средства, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что решение об общем суточном применении соединений и композиций будет приниматься лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретный применяемый состав; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Термин «пациент» в контексте данного документа обозначает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00308] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде орального или назального спрея и т.п., в зависимости от тяжести заболевания или нарушения, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, до достижения желаемого терапевтического эффекта.

[00309] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в настоящем уровне техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое,

кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00310] Инъекционные формы, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, — вода, раствор Рингера, U.S.P. (Фармакопея США) и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое нелетучее масло со слабовыраженным вкусом, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в препарате инъекционных лекарственных форм используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00311] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

[00312] Для продления действия соединения, описанного в данном документе, часто желательно замедлять абсорбцию соединения после подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимого соединения осуществляют путем растворения или суспендирования соединения в масляной несущей среде. Формы депо для инъекций получают путем образования матриц микрокапсул соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых

полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные составы пролонгированного действия также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00313] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому тают в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00314] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или a) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота b) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, c) увлажнители, такие как глицерин, d) дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин, f) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония, g) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[00315] Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать замутнительные агенты, а также могут быть в составе, в котором они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта,

необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

[00316] Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или более наполнителями, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутнительные агенты, а также могут быть в составе, в котором они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00317] Лекарственные формы для местного или трансдермального применения соединения по изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение чрескожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость может контролироваться либо предоставлением регулирующей скорость мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной

матрице или геле.

[00318] Следующие ниже примеры представлены только для иллюстративных целей и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

[00319] Как продемонстрировано в приведенных ниже примерах, в определенных иллюстративных вариантах осуществления соединения получают в соответствии со следующими общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие способы описывают синтез определенных соединений, агентов по настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области, могут быть применены в соответствии с настоящим изобретением для обеспечения технологий изобретению.

Пример 1. Синтез соединений I-1 – I-48

Схема 1: Путь для a, b, c, e, f

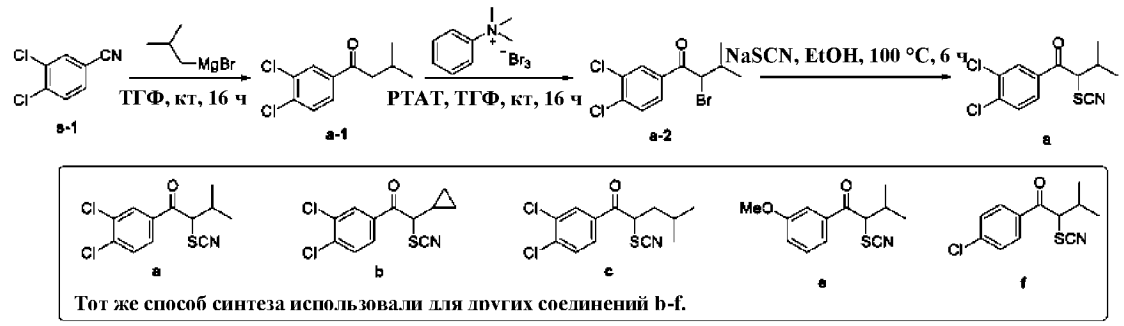
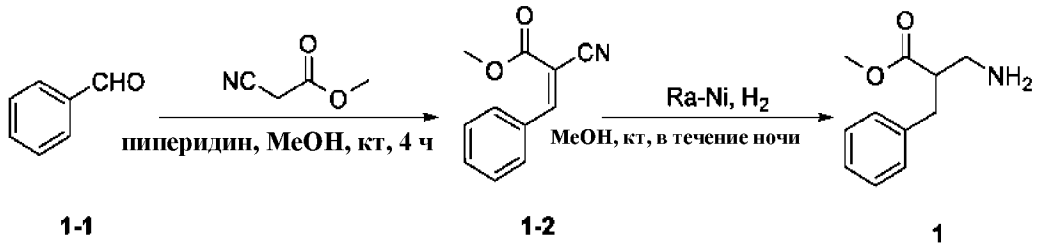


Схема 2: Путь для 1, 2, 3, 4, 5



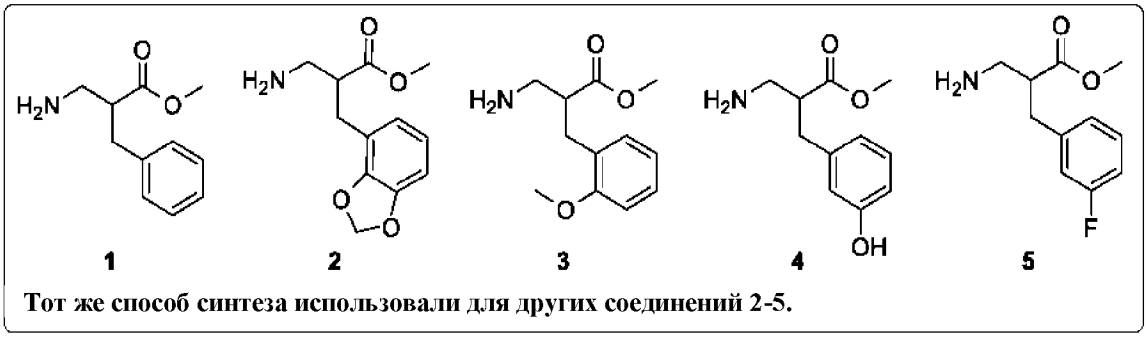
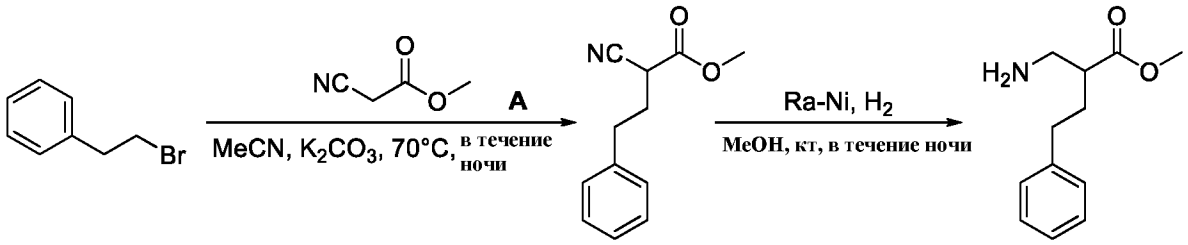
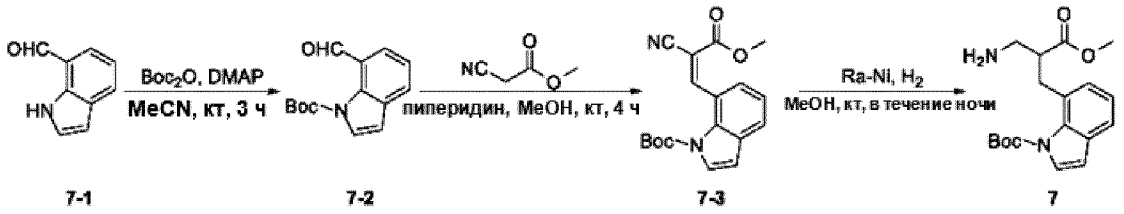


Схема 3: Путь для соединения 6

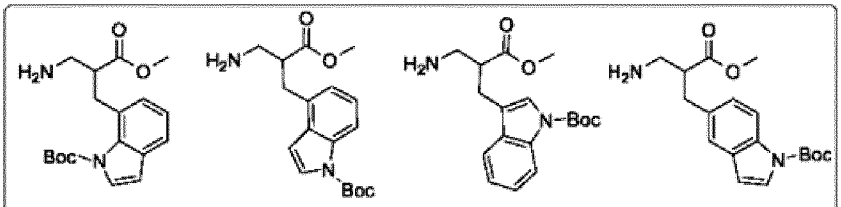


6-1 6-2 6

Схема 4: Путь для 7, 8, 9, 10



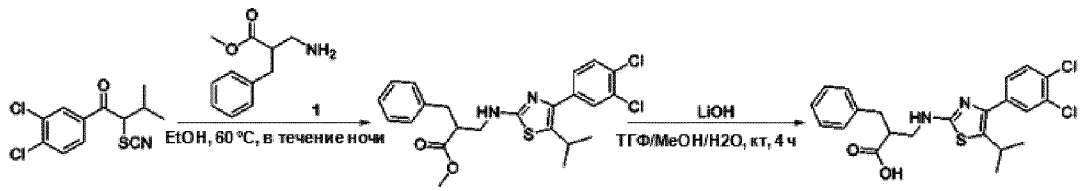
7-1 7-2 7-3 7



7 8 9 10

Тот же способ синтеза использовали для других соединений 8-10.

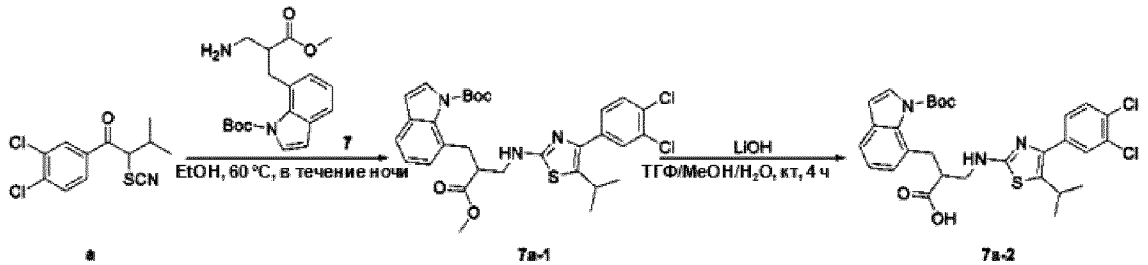
Схема 5: Путь для I-1 – I-6, I-11 – I-15, I-18 – I-23, I-28 – I-33, I-38 – I-43



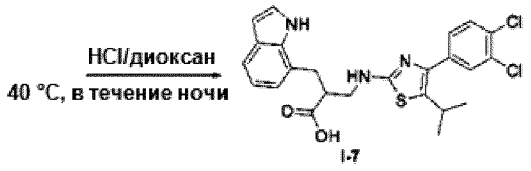
a 1a I-1

Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-2 – I-6, I-11 – I-15, I-18 – I-23, I-28 – I-33, I-38 – I-43

Схема 6: Путь для I-7 – I-10, I-16, I-17, I-24 – I-27, I-34 – I-37, I-44 – I-46



a 7a-1 7a-2



I-7

Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-8 – I-10, I-16, I-17, I-24 – I-27, I-34 – I-37, I-44 – I-46

[00320] **Общая информация.** Все испарения проводились *в вакууме* на роторном испарителе. Аналитические образцы сушили *в вакууме* (1–5 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах с силикагелем, пятна визуализировали с применением УФ-света (214 и 254 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля (200–300 меш). Системы растворителей представлены в виде смесей по объему. Все спектры ЯМР были записаны на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги 1H указаны в значениях δ в миллионных долях с дейтерированным растворителем в качестве внутреннего стандарта. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширенный, м = мультиплет), константа взаимодействия (Гц), интегрирование.

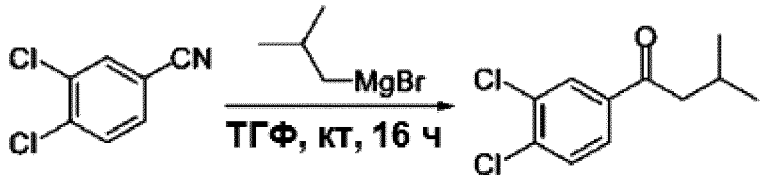
[00321] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серий 6110 или 6120 с ионизацией электрораспылением, и, если не указано иное, общие условия ЖХ-МС были следующими:

Способ А (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 3,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,8 мин, затем в этих условиях в течение 0,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,01 мин).

Способ В (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40°C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05 % ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,05 мин и в этих условиях в течение 0,7 мин.).

Способ С (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,7 мин.)

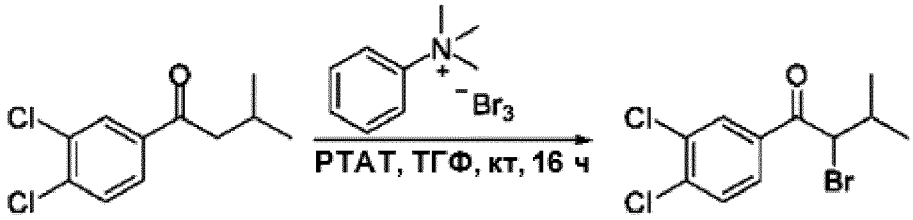
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (а-1)



s-1 **a-1**

[00322] К раствору **s-1** (10,0 г, 58,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 87,1 мл, 87,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **a-1** (7,50 г, выход 55,8%) в виде масла желтого цвета.

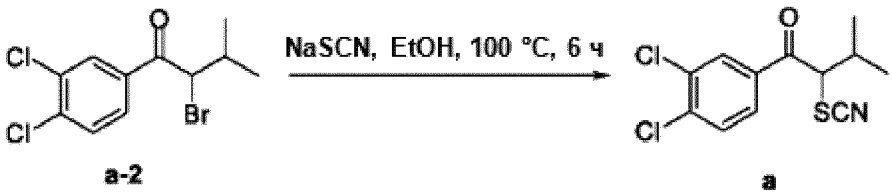
Синтез 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (a-2)



a-1 **a-2**

[00323] Смесь **a-1** (7,50 г, 32,5 ммоль) и PTAT (18,3 г, 48,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **a-2** (10,1 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-2-тиоцианатобутан-1-она (a)

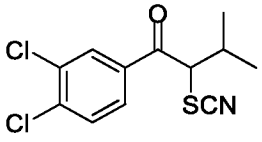
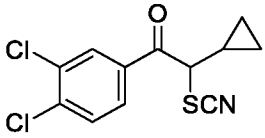
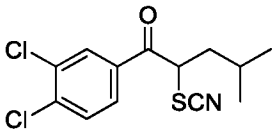
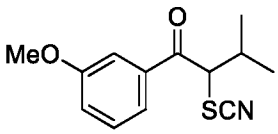
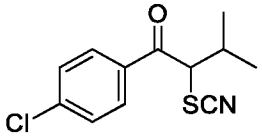


a-2 **a**

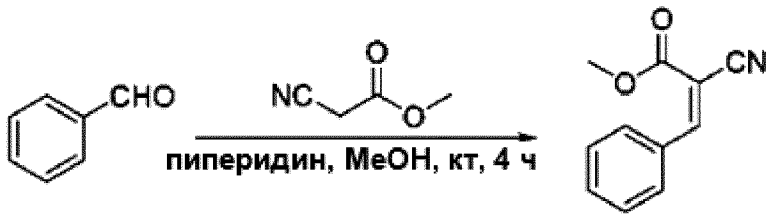
[00324] Смесь **a-2** (10,1 г, 32,5 ммоль) и NaSCN (5,26 г, 64,9 ммоль) в EtOH (100,0 мл)

перемешивали при 100°C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **a** (5,32 г, выход 57,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

Таблица 1-1: Данные по характеристикам соединений a-f

Соединение	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
a		**Способ B,** чистота составляет 81,7%, ВУ = 2,283 мин; МС рассчит.: 287,0; МС найдено: 288,0 [M + H] $^{+}$.
b		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,053 мин; МС рассчит.: 284,98; МС не найдено.
c		**Способ B,** чистота составляет 75,2%, ВУ = 2,480 мин; МС рассчит.:301,0; МС найдено: 324,1 [M + Na] $^{+}$.
e		**Способ B,** чистота составляет 90,1%, ВУ = 1,947 мин; МС рассчит.: 249,1; МС найдено: 250,2 [M + H] $^{+}$.
f		**Способ B,** чистота составляет 97,7%, ВУ = 2,296 мин; МС рассчит.: 253,03; МС не найдено.

Синтез (*Z*)-метил 2-циано-3-фенилакрилата (1-2)

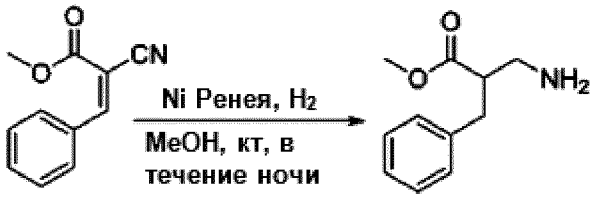


1-1 **1-2**

[00325] К смеси **1-1** (5,00 г, 47,2 ммоль) и метил-2-цианоацетата (5,61 г, 56,6 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли пиперидин (5 капель). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали MeOH (2,0 мл x 2), сушили с получением **1-2** (6,50 г, выход 73,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

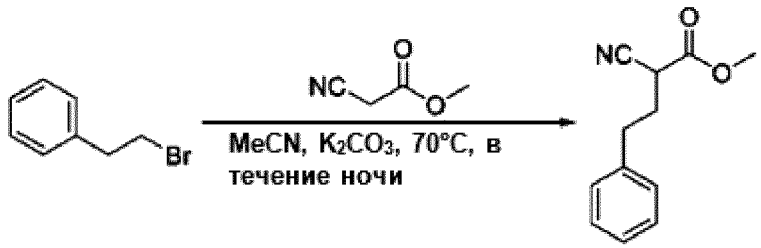
Синтез метил 3-амино-2-бензилпропаноата (1)



1-2 1

[00326] Смесь **1-2** (6,50 г, 34,7 ммоль) и Ni Ренея (2,00 г) в MeOH (800 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 50/1) с получением **1** (550 мг, выход 7,5%) в виде бесцветного масла.

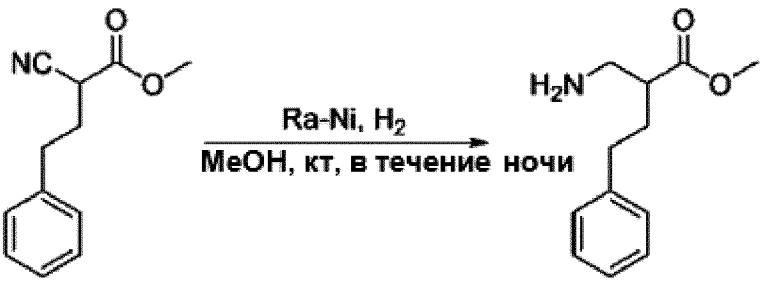
Синтез метил 2-циано-4-фенилбутаноата (6-2)



6-1 6-2

[00327] Смесь **6-1** (4,00 г, 21,6 ммоль), метил 2-цианоацетата (10,7 г, 108,1 ммоль) и K_2CO_3 (8,95 г, 64,8 ммоль) в MeCN (200 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с получением **6-2** (3,20 г, выход 72,8%) в виде масла желтого цвета.

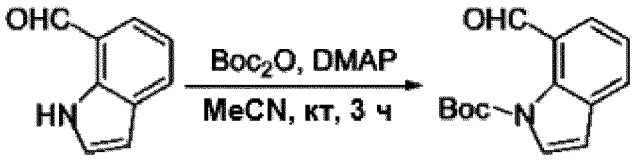
Синтез метил 2-(аминометил)-4-фенилбутаноата (6)



6-2 **6**

[00328] Смесь **6-2** (3,20 г, 34,7 ммоль) и Ni Ренея (2,00 г) в MeOH (1000 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 30/1) с получением **6** (2,00 г, выход 61,3%) в виде бесцветного масла.

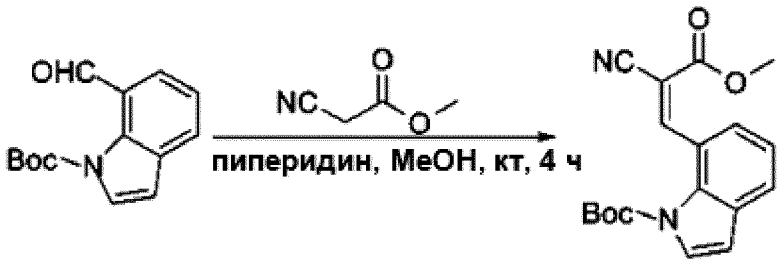
Синтез *трет*-бутил 7-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (7-2)



7-1 **7-2**

[00329] К смеси **7-1** (4,00 г, 27,6 ммоль) и DMAP (5,05 г, 41,3 ммоль) в MeCN (150 мл) добавили Boc_2O (6,61 г, 30,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали MeCN (2,0 мл x 2), сушили с получением **7-2** (3,60 г, выход 53,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез (*Z*)-*трет*-бутил 7-(2-циано-3-метокси-3-оксопроп-1-енил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (7-3)



7-2 **7-3**

[00330] К смеси **7-2** (3,60 г, 14,7 ммоль) и метил 2-цианоацетата (1,75 г, 17,6 ммоль) в MeOH (80 мл) добавили пиперидин (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали MeOH (2,0 мл x 2), сушили с получением **7-3** (4,00 г, выход 83,5%) в виде твердого вещества белого цвета.

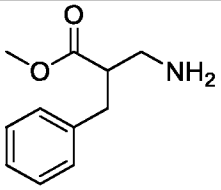
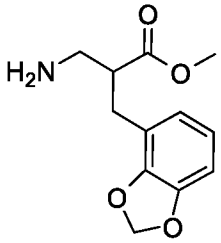
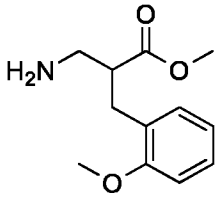
Синтез *трет*-бутил 7-(2-(аминометил)-3-метокси-3-оксопропил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (7)

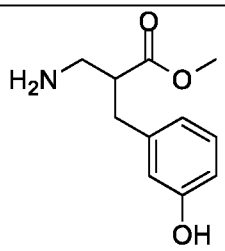
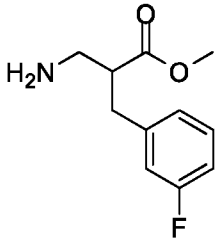
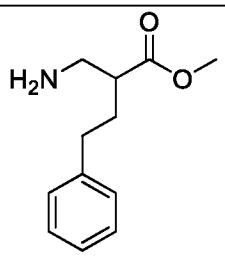
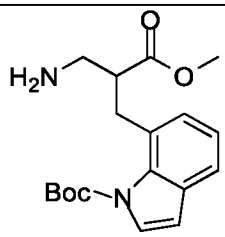
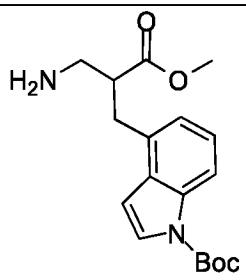
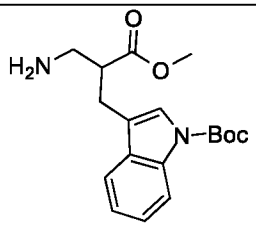


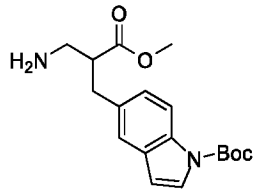
7-3 **7**

[00331] Смесь **7-3** (4,00 г, 12,3 ммоль) и Ni Ренея (2,00 г) в MeOH (1000 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 30/1) с получением **7** (1,40 г, выход 34,4%) в виде бесцветного масла.

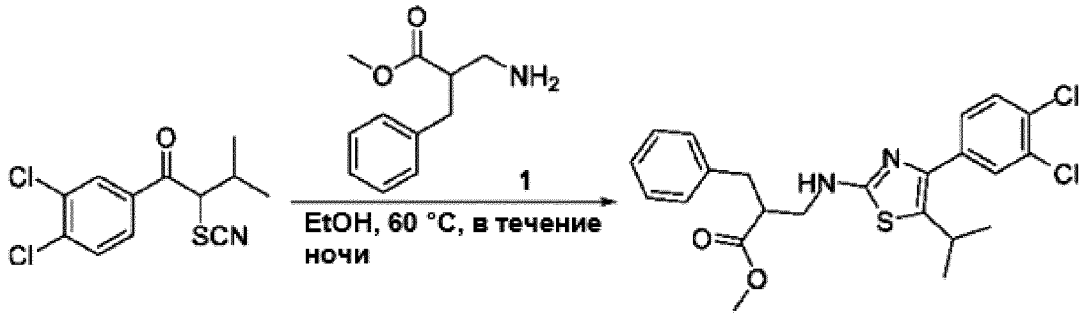
Таблица 1–2: Данные по характеристикам соединений 1–10

Соединения	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
1		**Способ B,** чистота составляет 41,3%, ВУ = 1,285 мин; МС рассчит.: 193,1; МС найдено: 194,3 [M + H] $^+$.
2		**Способ B,** чистота составляет 55,4%, ВУ = 1,251 мин; МС рассчит.: 237,1; МС найдено: 238,3 [M + H] $^+$.
3		**Способ B,** чистота составляет 98,7%, ВУ = 1,316 мин; МС рассчит.: 223,1; МС найдено: 224,3 [M + H] $^+$.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
4		**Способ B,** чистота составляет 39,0%, ВУ = 1,144 мин; МС рассчит.: 209,1; МС найдено: 210,3 [M + H] $^{+}$.
5		**Способ B,** чистота составляет 42,8%, ВУ = 1,254 мин; МС рассчит.: 211,1; МС найдено: 212,2 [M + H] $^{+}$.
6		**Способ B,** чистота составляет 88,0%, ВУ = 1,421 мин; МС рассчит.: 207,1; МС найдено: 208,3 [M + H] $^{+}$.
7		**Способ B,** чистота составляет 55,6%, ВУ = 1,602 мин; МС рассчит.: 332,2; МС найдено: 333,3 [M + H] $^{+}$.
8		**Способ B,** чистота составляет 97,0%, ВУ = 1,590 мин; МС рассчит.: 332,2; МС найдено: 333,3 [M + H] $^{+}$.
9		**Способ A,** чистота составляет 69,5%, ВУ = 0,648 мин; МС рассчит.: 332,2; МС найдено: 333,0 [M + H] $^{+}$.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
10		**Способ B,** чистота составляет 93,3%, ВУ = 1,580 мин; МС рассчит.: 332,2; МС найдено: 333,3 [M + H] $^{+}$.

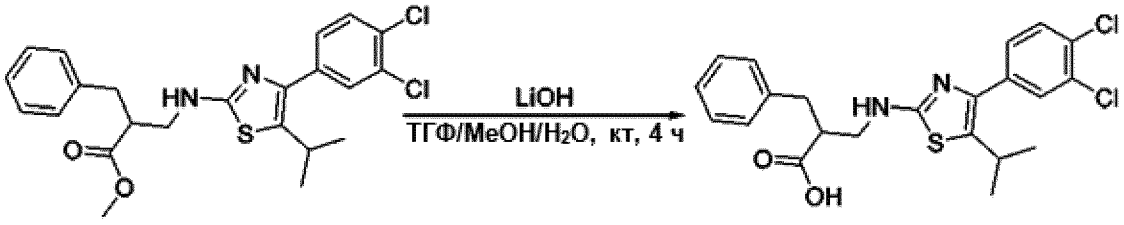
Синтез метил 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)пропаноата (1a)



a **1a**

[00332] Смесь **a** (100 мг, 0,347 ммоль) и **1** (80,5 мг, 0,416 ммоль) в EtOH (4,00 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 120/1) с получением **1a** (80,0 мг, выход 49,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-1)

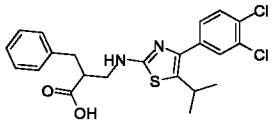
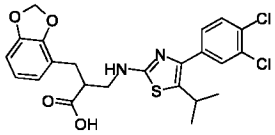
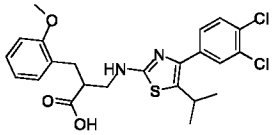
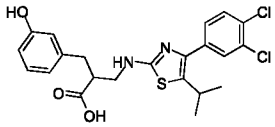
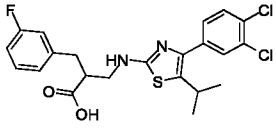


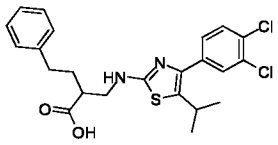
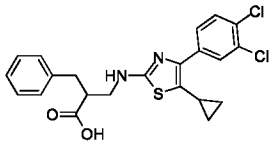
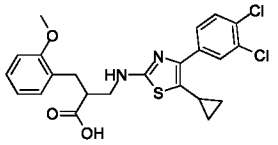
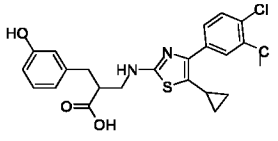
1a **I-1**

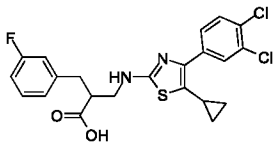
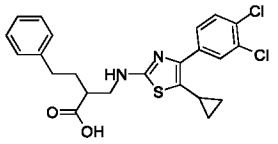
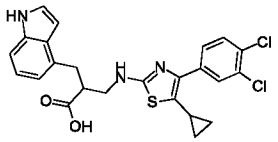
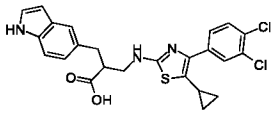
[00333] К раствору **1a** (80,0 мг, 0,173 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-1** (30,0 мг,

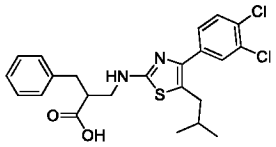
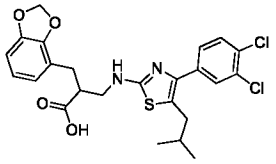
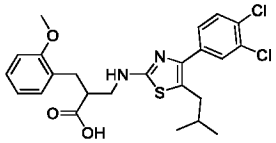
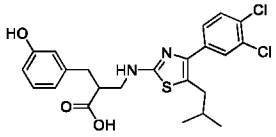
выход 38,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

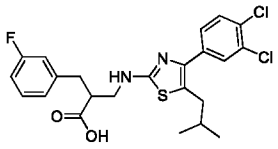
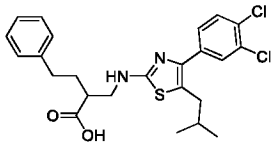
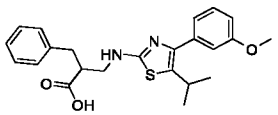
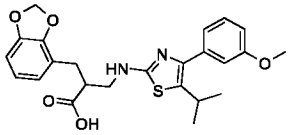
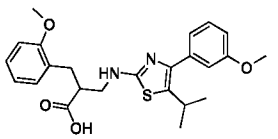
Таблица 1–3: Данные по характеристикам соединений

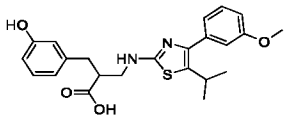
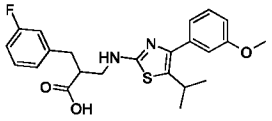
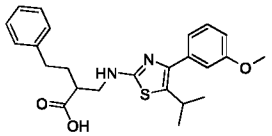
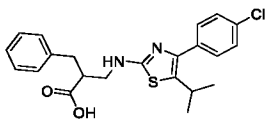
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
1		**Способ C,** чистота составляет 95,6%, ВУ = 2,055 мин; МС рассчит.: 448,1; МС найдено: 449,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,21 (6H, дд, J = 6,8, 3,6 Гц), 2,79-2,90 (2H, м), 2,98-3,02 (1H, м), 3,25 (1H, т, J = 6,8 Гц), 3,36-3,40 (2H, м), 7,18-7,30 (5H, м), 7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,73 (3H, м), 12,34 (1H, уш.).
2		**Способ C,** чистота составляет 94,1%, ВУ = 2,049 мин; МС рассчит.: 492,1; МС найдено: 493,0 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, J = 6,4, 4,4 Гц), 2,75-2,80 (2H, м), 3,05-3,08 (1H, м), 3,25 (1H, т, J = 6,8 Гц), 3,37-3,42 (2H, м), 5,94 (2H, д, J = 12,8 Гц), 6,71-6,80 (3H, м), 7,44 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,71 (3H, м), 12,36 (1H, с).
3		**Способ C,** чистота составляет 93,8%, ВУ = 2,082 мин; МС рассчит.: 478,1; МС найдено: 479,0 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, J = 6,8, 2,4 Гц), 2,78 (2H, д, J = 7,6 Гц), 3,03-3,07 (1H, м), 3,23-3,29 (2H, м), 3,36-3,40 (1H, м), 3,73 (3H, с), 6,84 (1H, т, J = 7,6 Гц), 6,95 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,14-7,22 (2H, м), 7,44 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66-7,70 (2H, м), 12,22 (1 H, с).
4		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,857 мин; МС рассчит.: 464,1; МС найдено: 465,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,19 (6H, дд, J = 6,8, 3,2 Гц), 2,64-2,68 (2H, м), 2,74-2,84 (2H, м), 3,20-3,26 (2H, м), 3,31-3,33 (1H, м), 6,55-6,62 (3H, м), 7,02 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,43 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,62-7,66 (3H, м), 9,26 (1H, уш.).
5		**Способ C,** чистота составляет 94,2%, ВУ = 2,076 мин; МС рассчит.: 466,1; МС	δ: 1,21 (6H, дд, J = 6,8, 2,8 Гц), 2,85-2,89 (2H, м), 3,00-3,01 (1H, м), 3,23 (1H, т, J = 6,8 Гц), 3,36-3,42 (2H, м), 7,03-7,09 (3H, м), 7,29-7,33 (1H, м),

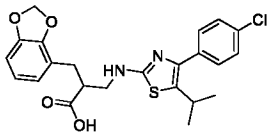
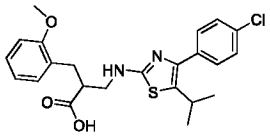
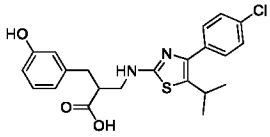
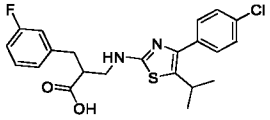
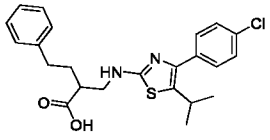
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		найдено: 467,0 [M + H]$^+$.	7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,73 (3H, м), 12,41 (1H, с).
6		**Способ C,** чистота составляет 94,9%, ВУ = 2,801 мин; МС рассчит.: 462,1; МС найдено: 463,0 [M + H]$^+$.	δ: 1,21 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,81-1,82 (2H, м), 2,58-2,67 (3H, м), 3,24 (1H, т, J = 6,8 Гц), 3,38-3,40 (1H, м), 3,45-3,47 (1H, м), 7,16-7,26 (5H, м), 7,44 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,69 (3H, м), 12,38 (1H, уш.).
11		**Способ C,** чистота составляет 97,0%, ВУ = 1,981 мин; МС рассчит.: 446,1; МС найдено: 447,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,80-2,91 (2H, м), 3,00-3,03 (1H, м), 3,33-3,42 (2H, м), 3,49 (2H, д, J = 6,0 Гц), 5,10-5,14 (2H, м), 5,94-6,00 (1H, м), 7,19-7,31 (5H, м), 7,49 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J =8,4 Гц), 7,73-7,76 (2H, м), 12,34 (1H, уш.).
12		**Способ C,** чистота составляет 95,3%, ВУ = 1,997 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 477,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,77 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,04 (1H, т, J = 5,8 Гц), 3,34-3,47 (4H, м), 3,72 (3H, с), 5,10 (2H, д, J = 12,8 Гц), 5,90-5,98 (1H, м), 6,81-6,94 (2H, м), 7,12-7,20 (2H, м), 7,46 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,63-7,70 (3H, м), 12,22 (1H, уш.).
13		**Способ C,** чистота составляет 93,6%, ВУ = 1,849 мин; МС рассчит.: 462,1; МС найдено: 463,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,68-2,78 (2H, м), 2,91-2,94 (1H, м), 3,34-3,40 (2H, м), 3,46 (2H, д, J = 6,0 Гц), 5,10 (2H, дд, J = 13,2, 1,6 Гц), 5,92-5,98 (1H, м), 6,57-6,62 (3H, м), 7,04 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71-7,73 (2H, м), 9,26 (1H, с), 12,27 (1H, уш.).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
14		**Способ C,** чистота составляет 96,4%, ВУ = 2,103 мин; МС рассчит.: 464,0; МС найдено: 465,0 [M + H]$^+$.	δ: 2,81-2,91 (2H, м), 2,98-3,01 (1H, м), 3,36-3,41 (2H, м), 3,46 (2H, д, *J* = 6,0 Гц), 5,10 (2H, дд, *J* = 13,2, 1,6 Гц), 5,91-5,98 (1H, м), 6,99-7,07 (3H, м), 7,30 (1H, д, *J* = 8,0 Гц), 7,47 (1H, дд, *J* = 8,8, 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,70-7,73 (2H, м), 12,38 (1H, уш.).
15		**Способ C,** чистота составляет 97,1%, ВУ = 2,028 мин; МС рассчит.: 460,1; МС найдено: 461,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,71-1,86 (2H, м), 2,52-2,68 (3H, м), 3,35-3,46 (4H, м), 5,10 (2H, дд, *J* = 13,2, 1,6 Гц), 5,90-6,00 (1H, м), 7,12-7,24 (5H, м), 7,46 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,62 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,70-7,71 (2H, м), 12,45 (1H, уш.).
16		**Способ C,** чистота составляет 97,5%, ВУ = 1,994 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,99-3,17 (3H, м), 3,41-3,47 (4H, м), 5,09 (1H, дд, *J* = 6,0, 1,2 Гц), 5,12 (1H, с), 5,90-6,00 (1H, м), 6,44 (1H, с), 6,82 (1H, д, *J* = 6,8 Гц), 6,97 (1H, т, *J* = 7,6 Гц), 7,23 (1H, д, *J* = 8,0 Гц), 7,27 (1H, т, *J* = 2,8 Гц), 7,41 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,77(1H, уш.), 11,06(1H, с).
17		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,804 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,1 [M + H]$^+$.	δ: 2,82 (1H, кв, *J* = 6,8 Гц), 2,90-3,01 (2H, м), 3,35-3,41 (2H, м), 3,46 (2H, д, *J* = 6,0 Гц), 5,10 (2H, дд, *J* = 13,2, 2,0 Гц), 5,90-5,99 (1H, м), 6,30 (1H, с), 6,93 (1H, дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц), 7,26-7,29 (2H, м), 7,33 (1H, с), 7,45 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,60 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71-7,72 (2H, м), 10,96 (1H, с).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
18		**Способ C,** чистота составляет 95,6%, ВУ = 2,055 мин; МС рассчит.: 448,1; МС найдено: 449,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,21 (6H, дд, J = 6,8, 3,6 Гц), 2,79-2,90 (2H, м), 2,98-3,02 (1H, м), 3,25 (1H, т, J = 6,8 Гц), 3,36-3,40 (2H, м), 7,18-7,30 (5H, м), 7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,73 (3H, м), 12,34 (1H, уш.).
18		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,803 мин; МС рассчит.: 506,1; МС найдено: 507,1 [M + H]$^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,67-1,80 (1H, м), 2,58-2,60 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,70-2,86 (2H, м), 3,00-3,11 (1H, м), 3,35-3,47 (2H, м), 5,92-5,96 (2H, дд, J = 13,2, 0,8 Гц), 6,69-6,81 (3H, м), 7,47 (1H, дд, J = 8,4, 2,8 Гц), 7,63-7,73 (3H, м), 12,36 (1H, уш.).
20		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 3,076 мин; МС рассчит.: 492,1; МС найдено: 493,1 [M + H]$^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,70-1,77 (1H, м), 2,58-2,60 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,77-2,79 (2H, д, J = 7,6 Гц), 3,01-3,08 (1H, м), 3,39-3,43 (2H, м), 3,74 (3H, с), 6,82-6,86 (1H, т, J = 7,2 Гц), 6,93-6,95 (1H, д, J = 8 Гц), 7,13-7,22 (2H, м), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,70 (3H, м), 12,22 (1H, уш.).
21		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ =1,946 мин; МС рассчит.: 478,1; МС найдено: 479,2 [M + H]$^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,74 (1H, м), 2,57 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,66-2,78 (2H, м), 2,89-2,93 (1H, м), 3,32-3,38 (2H, м), 6,55-6,62 (3H, м), 7,03 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,47 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,62-7,69 (3H, м), 9,24 (1H, с), 12,26 (1H, уш.).

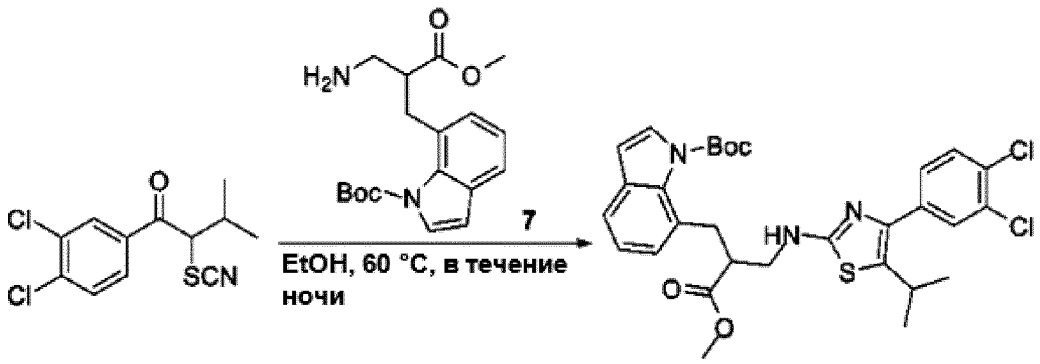
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
22		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,043 мин; МС рассчит.: 480,2; МС найдено: 481,1 [M + H]$^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,71-1,77 (1H, м), 2,59 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 2,81-2,92 (2H, м), 2,97-3,03 (1H, м), 3,38-3,44 (2H, м), 7,01-7,08 (3H, м), 7,32 (1H, кв, *J* = 8,0 Гц), 7,48 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64-7,72 (3H, м), 12,42 (1H, уш.).
23		**Способ C,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 2,017 мин; МС рассчит.: 476,0; МС найдено: 477,0 [M + H]$^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,72-1,84 (3H, м), 2,54-2,68 (5H, м), 3,39-3,50 (2H, м), 7,13-7,26 (5H, м), 7,47(1H, дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц), 7,68 (2H, д, *J* = 18,0 Гц), 7,71 (1H, с), 12,28 (1H, уш.).
28		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,710 мин; МС рассчит.: 410,2; МС найдено: 411,1 [M + H]$^+$.	δ: 1,21 (6H, дд, *J* = 6,8, 3,2 Гц), 2,50-2,51 (2H, м), 3,23-3,32 (2H, м), 3,39-3,44 (2H, м), 3,78 (1H, с), 8,90 (1H, дд, *J* = 8,0, 2,4 Гц), 7,02-7,06 (2H, м), 7,18-7,29 (4H, м), 7,33 (1H, т, *J* = 8,0 Гц), 7,63 (1H, т, *J* = 5,2 Гц), 12,34 (1H, уш.).
29		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,699 мин; МС рассчит.: 454,2; МС найдено: 455,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,21 (6H, дд, *J* = 6,8, 4,8 Гц), 2,73-2,84 (2H, м), 3,08 (1H, дд, *J* = 8,4, 5,6 Гц), 3,25-3,30 (2H, м), 3,38-3,44 (2H, м), 3,77 (3H, с), 5,94 (2H, д, *J* = 15,2 Гц), 6,71-6,80 (3H, м), 6,90 (1H, дд, *J* = 8,0, 2,4 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,32 (1H, т, *J* = 8,0 Гц), 7,60 (1H, т, *J* = 5,6 Гц), 12,37 (1H, уш.).
30		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,787 мин; МС рассчит.: 440,2; МС	δ: 1,20 (6H, дд, *J* = 6,8, 3,2 Гц), 2,73-2,83 (2H, м), 3,03-3,10 (1H, м), 3,25-3,32 (2H, м), 3,36-3,43 (1H, м), 3,73 (3H, с), 3,77 (3H, с), 6,83 (1H, т, *J* =

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		найдено: 441,1 [M + H]$^+$.	7,2 Гц), 6,89 (1H, дд, J = 8,0, 2,4 Гц), 6,94 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,01-7,05 (2H, м), 7,14-7,21 (2H, м), 7,32 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,58 (1H, т, J = 5,6 Гц), 12,20 (1H, с).
31		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,593 мин; МС рассчит.: 426,2; МС найдено: 427,1 [M + H]$^+$.	δ: 1,21 (6H, дд, J = 6,8, 3,2 Гц), 2,74 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,91-2,98 (1H, м), 3,24-3,32 (2H, м), 3,37-3,44 (1H, м), 3,77 (3H, с), 6,57-6,64 (3H, м), 6,89 (1H, дд, J = 8,0, 2,4 Гц), 7,02-7,07 (3H, м), 7,32 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,58-7,61 (1H, м), 9,27 (1H, с), 12,28 (1H, уш.).
32		**Способ C,** чистота составляет 96,3%, ВУ = 1,813 мин; МС рассчит.: 428,2; МС найдено: 429,1 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, J = 6,8, 3,6 Гц), 2,82-2,97 (3H, м), 3,24-3,29 (2H, м), 3,36-3,40 (2H, м), 3,77 (3H, с), 6,89 (1H, дд, J = 8,0, 2,4 Гц), 6,99-7,08 (5H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,61 (1H, уш.).
33		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,757 мин; МС рассчит.: 424,2; МС найдено: 425,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,17 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,70-1,85 (2H, м), 2,54-2,69 (3H, м), 3,20-3,30 (2H, м), 3,39-3,47 (2H, м), 3,75 (3H, с), 6,88 (1H, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 7,00-7,04 (2H, м), 7,12-7,25 (5H, м), 7,30 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,48 (1H, уш.).
38		**Способ C,** чистота составляет 97,1%, ВУ = 1,903 мин; МС рассчит.: 414,1; МС найдено: 415,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, J = 6,4, 2,0 Гц), 2,78-2,89 (2H, м), 2,95-3,02 (1H, м), 3,21-3,28 (1H, м), 3,37-3,43 (2H, м), 7,18-7,30 (5H, м), 7,45-7,50 (4H, м), 7,65 (1H, уш.), 12,35 (1H, с).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
39		**Способ C,** чистота составляет 94,1%, ВУ = 1,898 мин; МС рассчит.: 458,1; МС найдено: 459,0 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, т, *J* = 6,0 Гц), 2,67-2,84 (2H, м), 3,02-3,09 (1H, м), 3,21-3,28 (1H, м), 3,36-3,44 (2H, м), 5,95 (2H, д, *J* = 11,2 Гц), 6,71-6,80 (3H, м), 7,44-7,50 (4H, м), 7,64 (1H, т, *J* = 4,8 Гц), 12,36 (1H, с).
40		**Способ C,** чистота составляет 91,4%, ВУ = 1,921 мин; МС рассчит.: 444,1; МС найдено: 445,0 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, *J* = 6,0, 4,0 Гц), 2,77 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,01-3,07 (1H, м), 3,19-3,30 (3H, м), 3,73 (3H, с), 6,84 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 6,95 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,14 (1H, д, *J* = 6,8 Гц), 7,20 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,45-7,50 (4H, м), 7,63 (1H, т, *J* = 4,8 Гц), 12,23(1H, с).
41		**Способ C,** чистота составляет 98,6%, ВУ = 1,822 мин; МС рассчит.: 430,1; МС найдено: 431,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,19 (6H, кв, *J* = 3,2 Гц), 2,65-2,77 (2H, м), 2,88-2,95 (1H, м), 3,19-3,26 (1H, м), 3,32-3,40 (2H, м), 6,57-6,62 (3H, м), 7,03 (1H, т, *J* = 7,6 Гц), 7,45 (4H, кв, *J* = 8,8 Гц), 7,60 (1H, т, *J* = 5,6 Гц), 9,26 (1H, с), 12,26 (1H, уш.).
42		**Способ C,** чистота составляет 95,5%, ВУ = 1,912 мин; МС рассчит.: 432,1; МС найдено: 433,0 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, *J* = 6,8, 2,8 Гц), 2,81-2,91 (2H, м), 2,97-3,04 (1H, м), 3,21-3,28 (1H, м), 3,36-3,44 (2H, м), 7,01-7,08 (3H, м), 7,29-7,35 (1H, м), 7,47 (4H, кв, *J* = 8,8 Гц), 7,65 (1H, т, *J* = 5,6 Гц), 12,41 (1H, с).
43		**Способ B,** чистота составляет 94,8%, ВУ = 1,850 мин; МС рассчит.: 428,1; МС найдено: 429,2 [M +	δ: 1,20 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,76-1,85 (2H, м), 2,53-2,71 (3H, м), 3,19-3,26 (1H, м), 3,35-3,49 (2H, м), 7,15-7,26 (5H, м), 7,46 (4H, кв, *J* = 4,8 Гц), 7,62 (1H, т, *J* = 4,4 Гц), 12,40 (1H,

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		H] $^+$.	уш.).

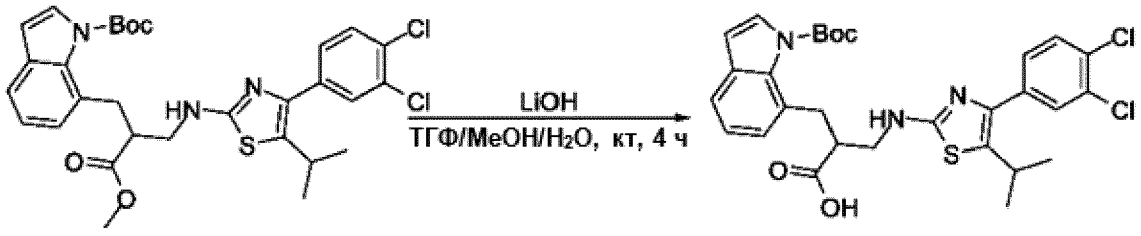
Синтез *трет*-бутил 7-(2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)метил)-3-метокси-3-оксопропил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (7a-1)



a **7a-1**

[00334] Смесь **a** (100 мг, 0,347 ммоль) и **7** (138 мг, 0,416 ммоль) в EtOH (4,00 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 120/1) с получением **7a-1** (100,0 мг, выход 47,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

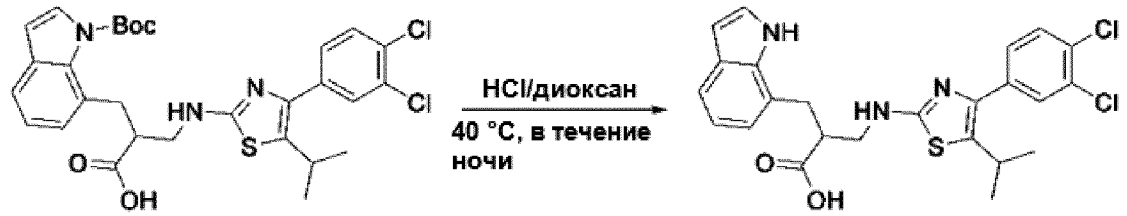
Синтез 3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1*H*-индол-7-ил)-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)метил)пропановой кислоты (7a-2)



7a-1 **7a-2**

[00335] К раствору **7a-1** (100,0 мг, 0,166 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением **7a-2** (80,0 мг, выход 81,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

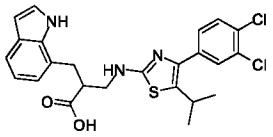
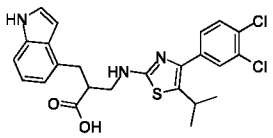
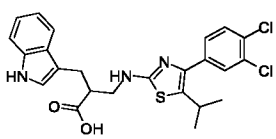
Синтез 2-((1*H*-индол-7-ил)метил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-7)

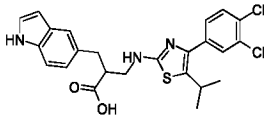
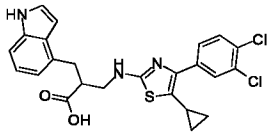
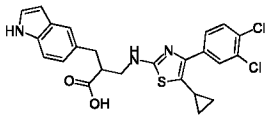
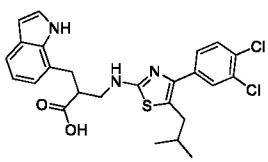


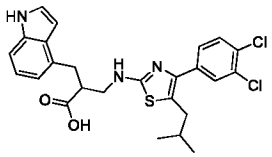
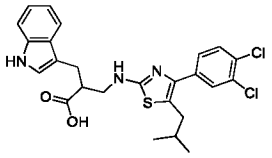
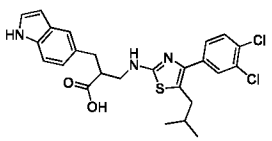
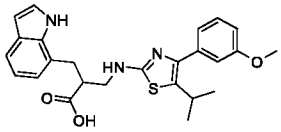
7a-2 **I-7**

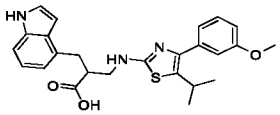
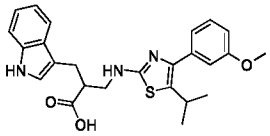
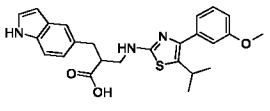
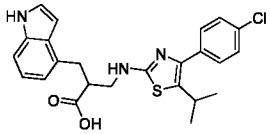
[00336] Смесь **7a-2** (80,0 мг, 0,136 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,00 мл) перемешивали при 40 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-7** (15,0 мг, выход 22,6%) в виде не совсем белого твердого вещества.

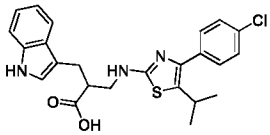
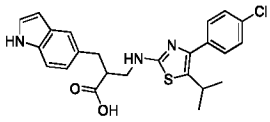
Таблица 1–4: Данные по характеристикам соединений

I-#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**	**^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)**
7		**Способ C,** чистота составляет 99,1%, ВУ = 2,082 мин; МС рассчит.: 487,1; МС найдено: 488,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,18 (6H, дд, *J* = 6,8, 2,8 Гц), 3,08-3,12 (3H, м), 3,20-3,23 (1H, м), 3,40-3,41 (2H, м), 6,39-6,40 (1H, м), 6,86-6,90 (1H, м), 6,94-6,96 (1H, м), 7,29 (1H, т, *J* = 2,4 Гц), 7,36-7,41 (2H, м), 7,62-7,66 (3H, м), 11,14 (1H, уш.).
8		**Способ C,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 1,936 мин; МС рассчит.: 487,1; МС найдено: 488,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, т, *J* = 6,4 Гц), 2,99-3,02 (1H, м), 3,06-3,14 (2H, м), 3,22-3,26 (2H, м), 3,41-3,42 (1H, м), 6,45 (1H, с), 6,83 (1H, д, *J* = 7,2 Гц), 6,94-6,96 (1H, м), 7,23-7,28 (2H, м), 7,40 (1H, дд, *J* = 4,4, 2,0 Гц), 7,65-7,68 (2H, м), 7,76 (1H, уш.), 11,07 (1H, уш.).
9		**Способ C,** чистота составляет 95,7%, ВУ = 1,991 мин; МС рассчит.: 487,1; МС найдено: 488,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, *J* = 6,8, 3,2 Гц), 2,90-2,98 (2H, м), 3,05-3,08 (1H, м), 3,21-3,28 (1H, м), 3,40-3,45 (2H, м), 6,92 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,05 (1H, т, *J* = 7,6 Гц), 7,13 (1H, д, *J* = 1,2 Гц), 7,32 (1H, д, *J* = 8,0 Гц), 7,42-7,44 (1H, м), 7,49

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
			(1Н, д, J = 6,8 Гц), 7,64-7,68 (2Н, м), 7,72 (1Н, уш.), 10,80 (1Н, уш.).
10		**Способ С,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 1,916 мин; МС рассчит.: 487,1; МС найдено: 488,2 [М + Н] $^+$.	δ: 1,18 (6Н, т, J = 6,4 Гц), 2,80-2,83 (1Н, м), 2,89-2,96 (2Н, м), 3,20-3,24 (1Н, м), 3,32-3,35 (2Н, м), 6,29 (1Н, т, J = 2,0 Гц), 6,93 (1Н, дд, J = 8,4, 1,2 Гц), 7,26-7,28 (2Н, м), 7,33 (1Н, с), 7,41 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,60-7,63 (1Н, м), 7,66-7,67 (2Н, м), 10,96 (1Н, уш.).
16		**Способ С,** чистота составляет 97,5%, ВУ = 1,994 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,2 [М + Н] $^+$.	δ: 2,99-3,17 (3Н, м), 3,41-3,47 (4Н, м), 5,09 (1Н, дд, J = 6,0, 1,2 Гц), 5,12 (1Н, с), 5,90-6,00 (1Н, м), 6,44 (1Н, с), 6,82 (1Н, д, J = 6,8 Гц), 6,97 (1Н, т, J = 7,6 Гц), 7,23 (1Н, д, J = 8,0 Гц), 7,27 (1Н, т, J = 2,8 Гц), 7,41 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 7,77 (1Н, уш.), 11,06 (1Н, с).
17		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,804 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,1 [М + Н] $^+$.	δ: 2,82 (1Н, кв, J = 6,8 Гц), 2,90-3,01 (2Н, м), 3,35-3,41 (2Н, м), 3,46 (2Н, д, J = 6,0 Гц), 5,10 (2Н, дд, J = 13,2, 2,0 Гц), 5,90-5,99 (1Н, м), 6,30 (1Н, с), 6,93 (1Н, дд, J = 8,4, 1,6 Гц), 7,26-7,29 (2Н, м), 7,33 (1Н, с), 7,45 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,60 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,71-7,72 (2Н, м), 10,96 (1Н, с).
24		**Способ С,** чистота составляет 99,1%, ВУ = 2,166 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,2 [М +	δ: 0,85 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,73 (1Н, м), 2,56 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,08-3,13 (3Н, м), 3,42 (2Н, с), 6,39 (1Н, кв, J = 1,7 Гц), 6,88 (1Н, т, J = 7,2 Гц), 6,94 (1Н, д, J = 6,8 Гц), 7,29 (1Н, т, J

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		Н] $^+$.	= 2,8 Гц), 7,36 (1Н, д, J =8,.0 Гц), 7,44 (1Н, дд, J =8,4, 1,6 Гц), 7,62 (2Н, д, J =8,4 Гц), 7,69 (1Н, д, J =2,0 Гц), 12,12 (1Н, уш.)
25		**Способ С,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 2,008 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,69-1,73 (1Н, м), 2,57 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 2,99-3,15 (3Н, м), 3,36-3,44 (2Н, м), 6,41 (1Н, с), 6,80 (1 Н, д, J = 7,2 Гц), 6,95 (1Н, т, J = 8,0 Гц), 7,23 (2Н, дд, J = 17,2, 7,2 Гц), 7,41 (1Н, дд, J =8,6, 2,0 Гц), 7,62 (1Н, дд, J =8,4 Гц), 7,68-7,72 (2Н, м), 11,05 (1Н, уш.)
26		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,959 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,88 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,75 (1Н, м), 2,59 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 2,93-2,97 (2Н, м), 3,07-3,09 (2Н, м), 3,42-3,47 (2Н, м), 6,91 (1Н, д, J = 7,2 Гц), 7,05 (1Н, д, J = 7,2 Гц), 7,13 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 7,30 (1Н, д, J = 8,0 Гц), 7,45-7,49 (2Н, м), 7,64 (1Н, дд, J = 8,4 Гц), 7,71-7,74 (2Н, м), 10,82 (1Н, с), 12,24 (1Н, уш.)
27		**Способ С,** чистота составляет 98,8%, ВУ = 2,029 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,73 (1Н, м), 2,56 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 2,75-2,80 (1Н, м), 2,87-2,95 (2Н, м), 3,28-3,32 (2Н, м), 6,28 (1Н, с), 6,92 (1Н, дд, J = 8,4, 1,2 Гц), 7,25-7,27 (2Н, м), 7,32 (1Н, с), 7,44 (1Н, дд, J = 8,6, 1,6 Гц), 7,60 (1Н, д, J = 8,4 Гц,), 7,68 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 10,95 (1Н, уш.).
34		**Способ С,** чистота составляет 97,2%, ВУ = 1,773 мин; МС	δ: 1,17 (6Н, дд, J = 6,8, 2,4 Гц), 2,95-3,02 (2Н, м), 3,08-3,15 (1Н, м), 3,21-3,26 (2Н, м), 3,37-3,42 (2Н, м), 3,74

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		рассчит.: 449,2; МС найдено: 450,1 [M + H] $^+$.	(3H, с), 6,38 (1H, д, J = 2,8 Гц), 6,84-6,88 (2H, м), 6,92-6,94 (1H, м), 6,98-7,02 (2H, м), 7,24-7,25 (1H, м), 7,29 (1H, т, J = 8,0 Гц), 7,35 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,51-7,54 (1H, м), 11,36 (1H, уш.).
35		**Способ С,** чистота составляет 91,9%, ВУ = 1,628 мин; МС рассчит.: 449,2; МС найдено: 450,2 [M + H] $^+$.	δ: 1,19 (6H, дд, J = 6,8, 4,0 Гц), 2,98-3,02 (1H, м), 3,08-3,13 (2H, м), 3,23-3,30 (2H, м), 3,38-3,51 (2H, м), 3,76 (3H, с), 6,45 (1H, уш.), 6,83 (1H, д, J = 6,8 Гц), 6,86-6,90 (1H, м), 6,96 (1H, т, J = 7,6 Гц), 7,00-7,03 (2H, м), 7,23 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,26 (1H, т, J = 2,8 Гц), 7,31 (1H, т, J = 8,4 Гц), 7,64 (1H, уш.), 12,37 (1H, уш.).
36		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,681 мин; МС рассчит.: 449,2; МС найдено: 450,3 [M + H] $^+$.	δ: 1,20 (6H, дд, J = 6,8, 4,0 Гц), 2,91-2,97 (2H, м), 3,08-3,12 (1H, м), 3,24-3,29 (2H, м), 3,42-3,45 (2H, м), 3,76 (3H, с), 6,88-6,94 (2H, м), 7,02-7,07 (3H, м), 7,13 (1H, д, J = 2,4 Гц), 7,29-7,33 (2H, м), 7,49 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,64 (1H, уш.), 10,81 (1H, уш.).
37		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,625 мин; МС рассчит.: 449,2; МС найдено: 450,3 [M + H] $^+$.	δ: 1,17 (6H, т, J = 6,8 Гц), 2,82-2,96 (3H, м), 3,21-3,27 (2H, м), 3,35-3,39 (2H, м), 3,74 (3H, с), 6,29 (1H, уш.), 6,86 (1H, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 6,92 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,00-7,02 (2H, м), 7,24-7,33 (4H, м), 7,58 (1H, уш.), 10,95 (1H, уш.).
44		**Способ С,** чистота составляет 96,9%, ВУ = 1,833 мин; МС	δ: 1,19 (6H, т, J = 6,8 Гц), 2,94-3,00 (1H, м), 3,08-3,12 (2H, м), 3,20-3,26 (2H, м), 3,38-3,43 (1H, м),6,45 (1H,

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		рассчит.: 453,1; МС найдено: 454,3 [M + H] $^+$.	уш.), 6,82 (1H, д, J = 7,2 Гц), 6,97 (1H, т, J = 6,0 Гц), 7,24 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,28 (1H, т, J = 2,8 Гц), 7,41-7,46 (4H, м), 7,69 (1H, уш.), 11,08 (1H, с).
45		**Способ C,** чистота составляет 96,7%, ВУ = 1,909 мин; МС рассчит.: 453,1; МС найдено: 454,3 [M + H] $^+$.	δ: 1,19 (6H, дд, J = 6,8, 4,4 Гц), 2,87-3,08 (3H, м), 3,20-3,27 (1H, м), 3,37-3,40 (2H, м), 6,93 (1H, т, J = 7,6 Гц), 7,06 (1H, т, J = 7,2 Гц), 7,14 (1H, д, J = 1,6 Гц), 7,33 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,43-7,50 (5H, м), 7,67 (1H, уш.), 10,81 (1H, с).
46		**Способ C,** чистота составляет 97,0%, ВУ = 1,874 мин; МС рассчит.: 453,1; МС найдено: 454,2 [M + H] $^+$.	δ: 1,17 (6H, дд, J = 6,8, 5,6 Гц), 2,79-2,84 (1H, м), 2,88-2,98 (2H, м), 3,18-3,25 (1H, м), 3,34-3,38 (2H, м), 6,30 (1H, уш.), 6,92 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,27 (2H, т, J = 2,8 Гц), 7,33 (1H, с), 7,43 (4H, кв, J = 8,8 Гц), 7,60 (1H, уш.), 10,96 (1H, с), 12,21 (1H, уш.).

Пример 2. Синтез соединений I-49 – I-118

Схема 1: Путь для соединений a, b, c, 100-107, 115, 119, 128

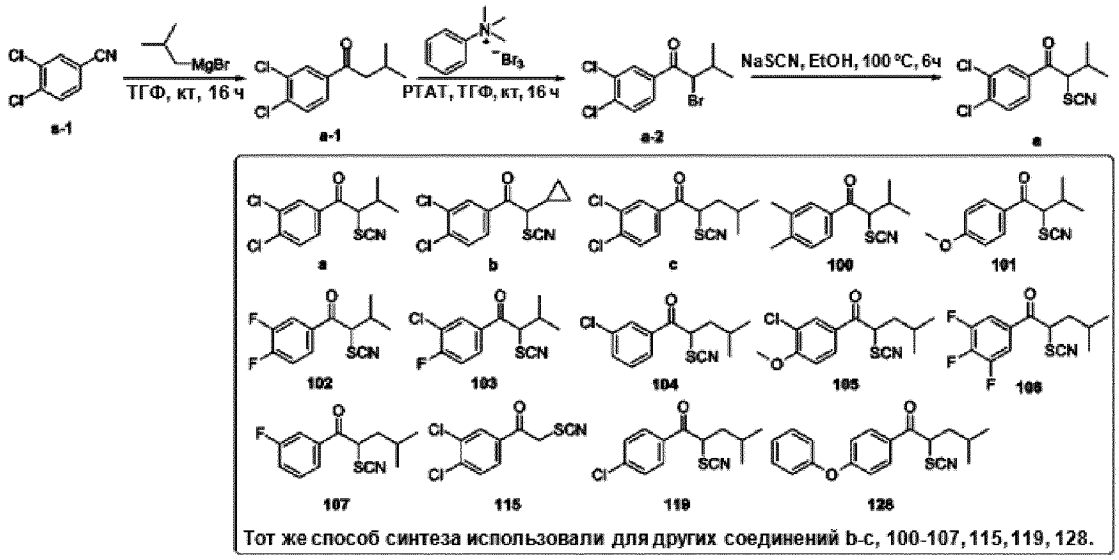


Схема 2: Путь для соединения 108, 109

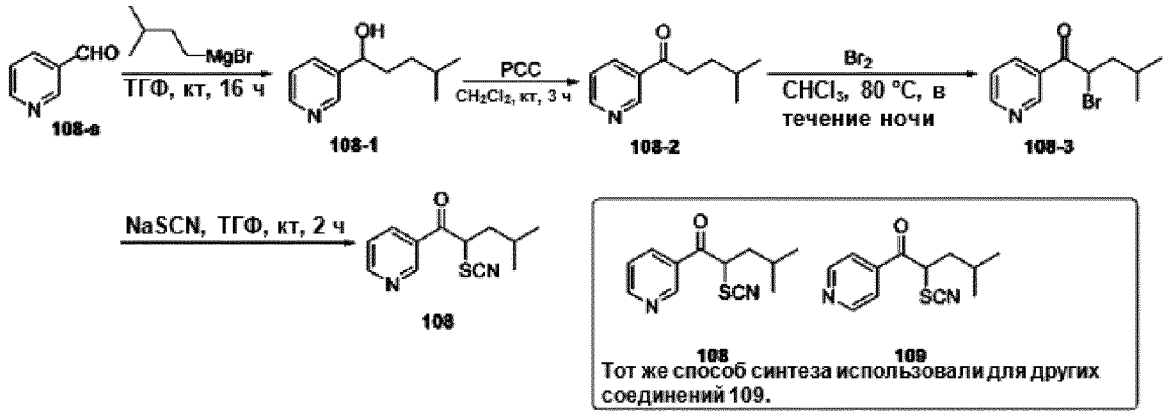


Схема 3: Путь для соединения 110

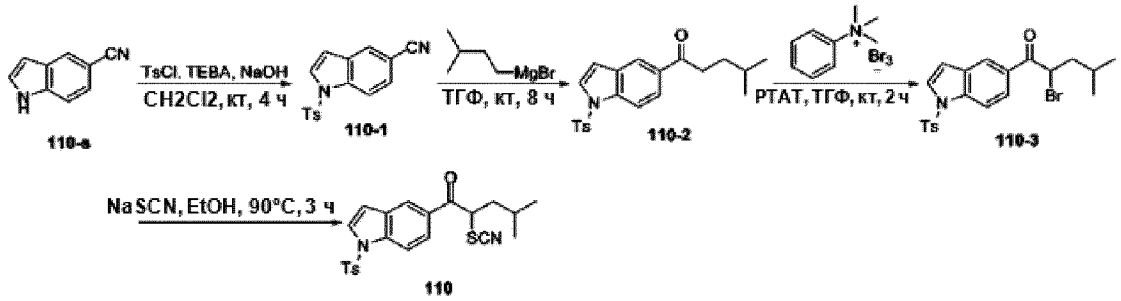


Схема 4: Путь для соединения 129

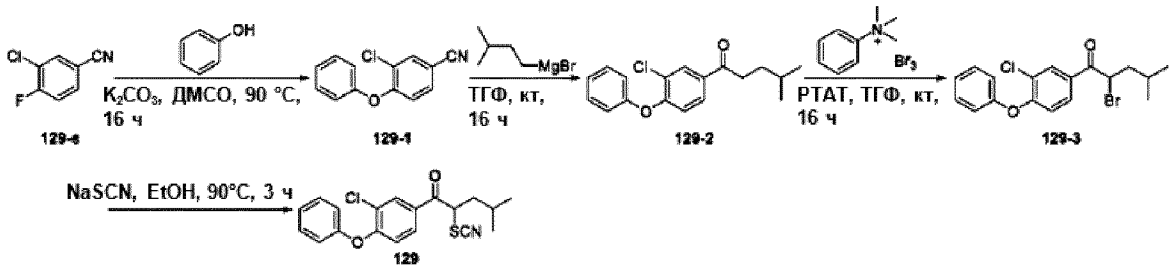


Схема 5: Путь для соединения 137

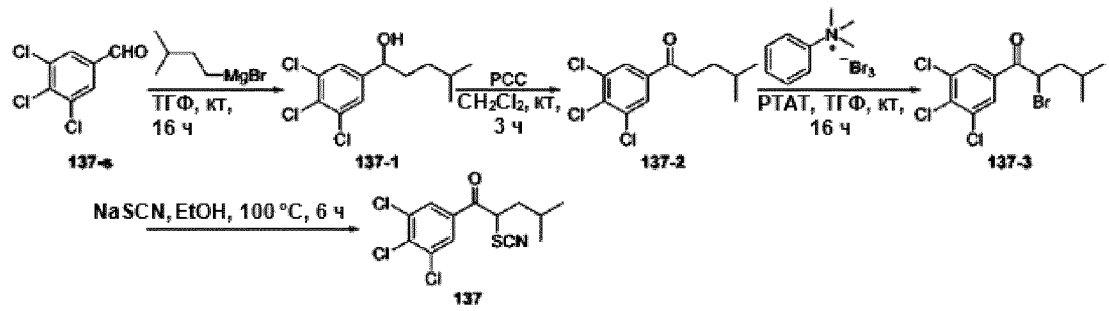


Схема 6: Путь для соединения 144

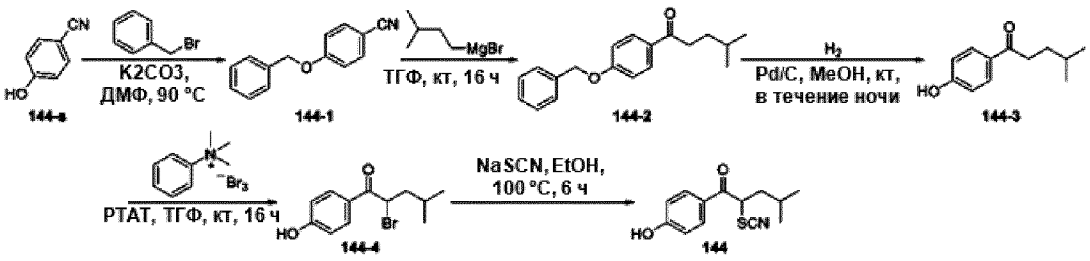


Схема 7: Путь для соединений b-1~b-5, b-7~b-11, b-16~b-18, b-23, b-37~b-40

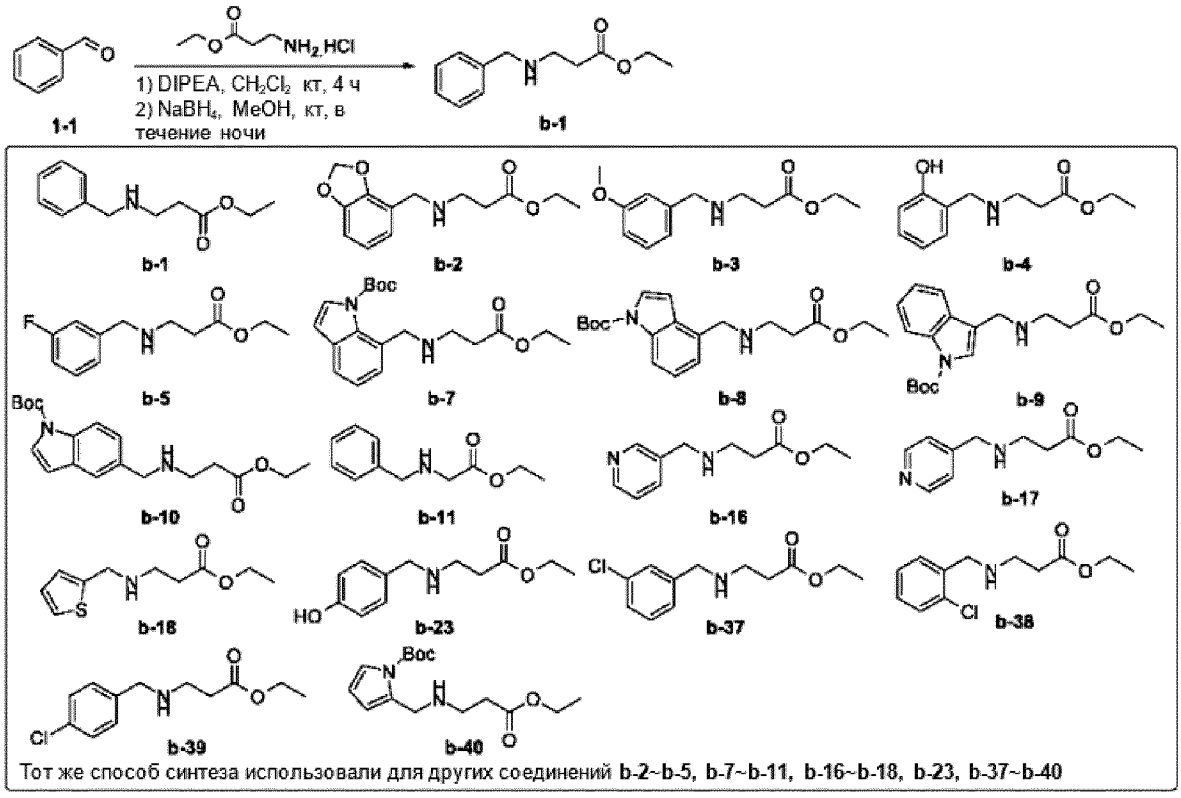


Схема 8: Путь для соединений b-6, b-12, b-14, b-15, b-22, b-26, b-29, b-31, b-32, b-35

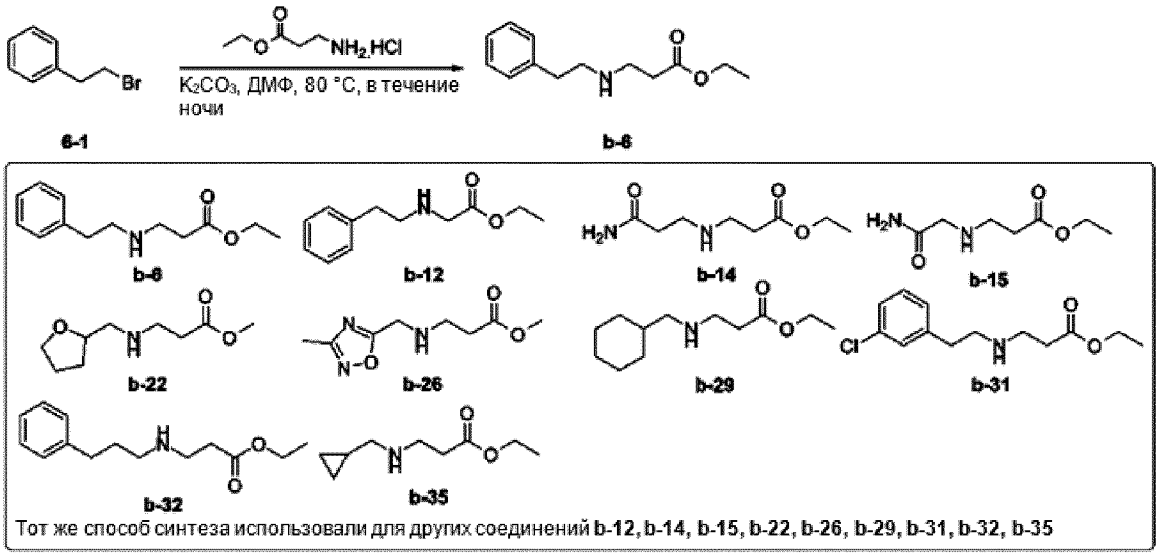


Схема 9: Путь для соединения b-19, b-20

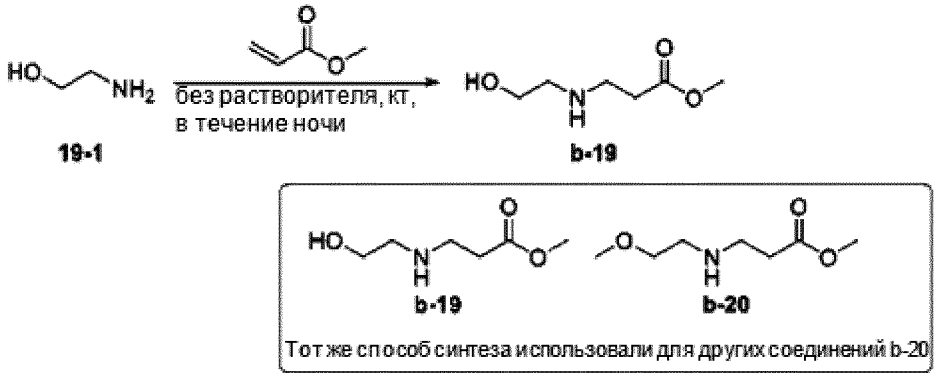


Схема 10: Путь для соединения b-21, b-24

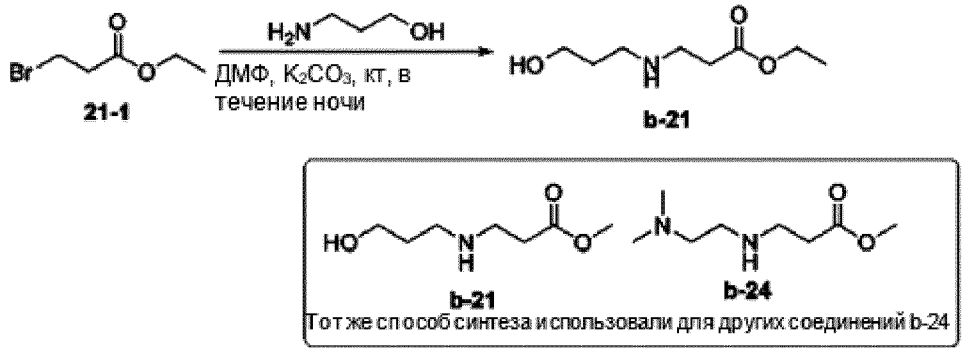


Схема 10: Путь для соединений b-27, b-36

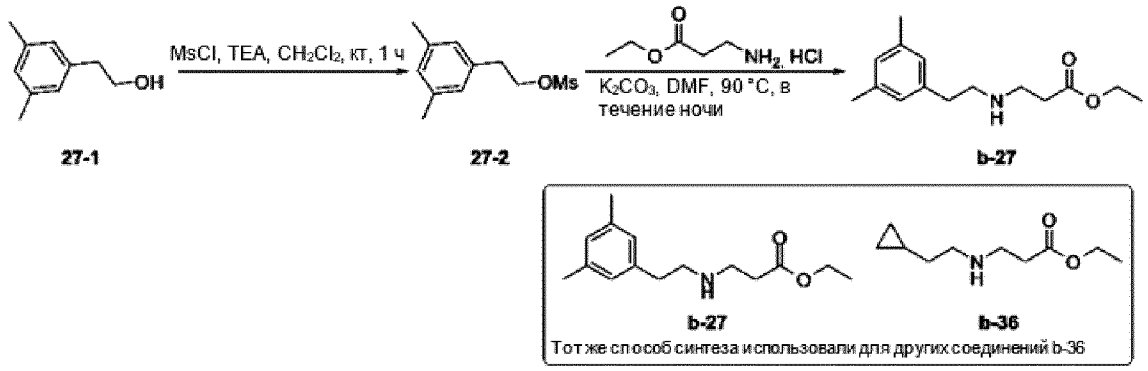


Схема 11: Путь для соединений b-28

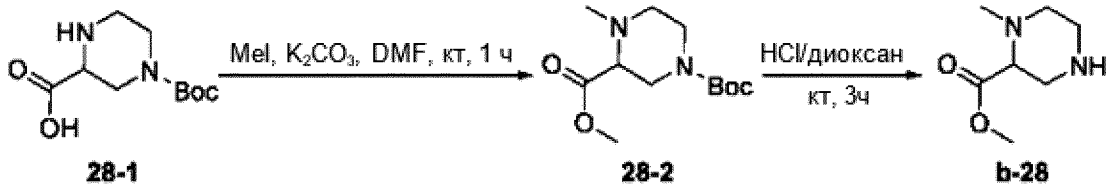


Схема 12: Путь для соединений b-30

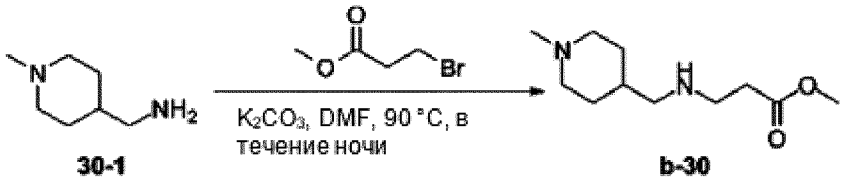


Схема 13: Путь для соединений b-33

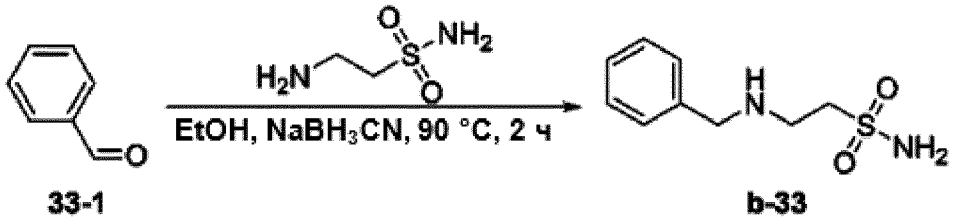


Схема 13: Путь для соединений b-34

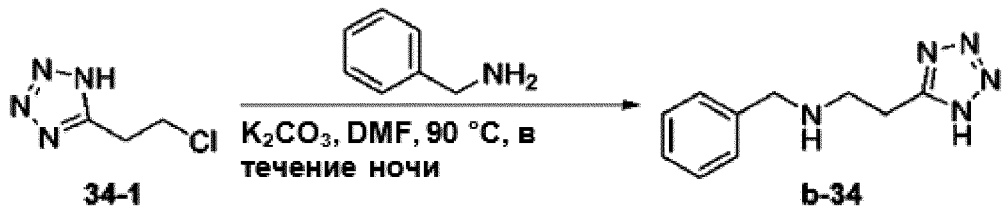
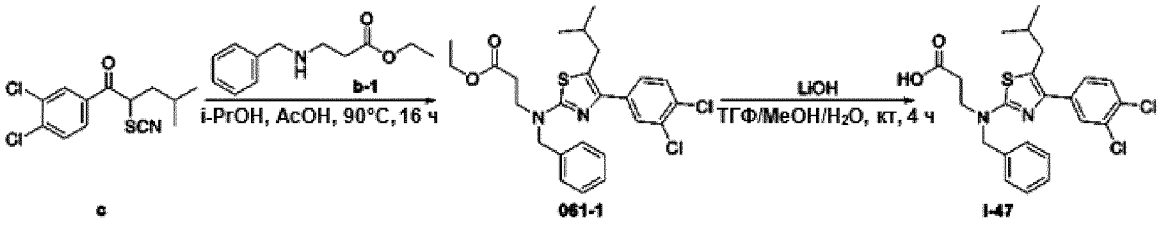
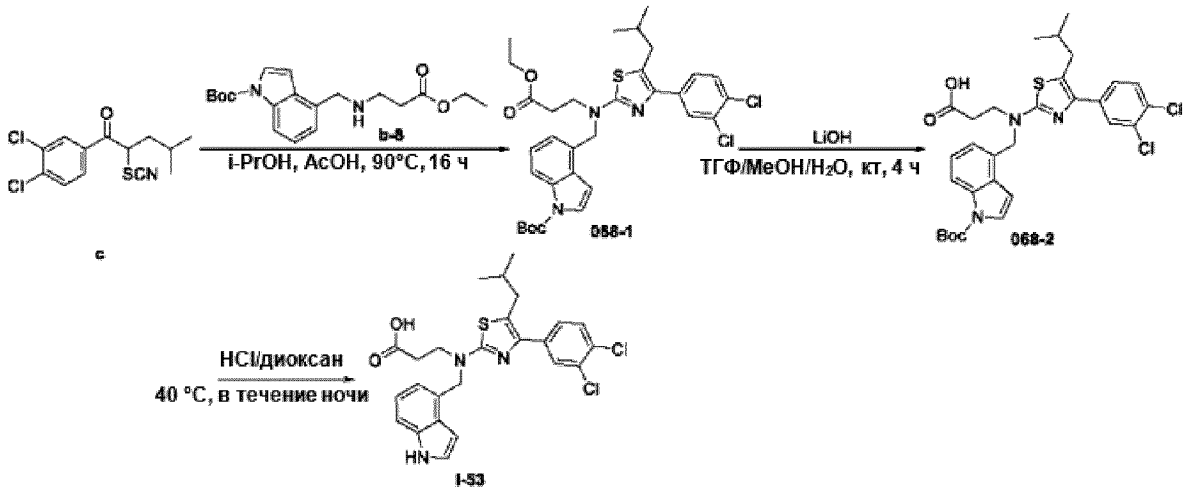


Схема 14: Путь для I-47 – I-52, I-56, I-57, I-59 – I-109, I-86 – I-88, I-93 – I-96, I-98, I-100, I-103, I-105 – I-109, I-111, I-112, I-117



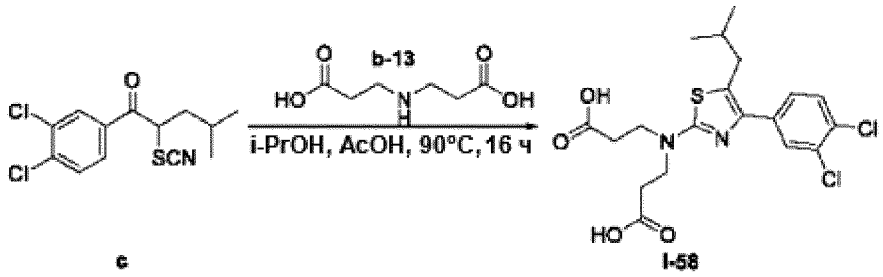
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-48 – I-52, I-56, I-57, I-59 – I-84, I-86 – I-88,1-93 – I-96, I-98, I-100, I-103, I-105 – I-109, I-111, I-112

Схема 15: Путь для I-53 – I-55, I-110



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-54, I-55, I-110

Схема 16: Путь для I-58, I-118



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-118

Схема 17: Путь для I-85

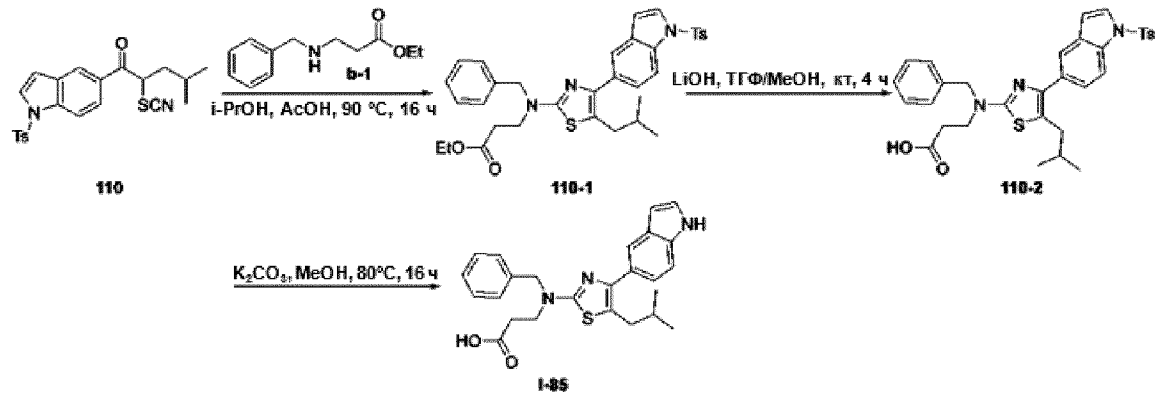
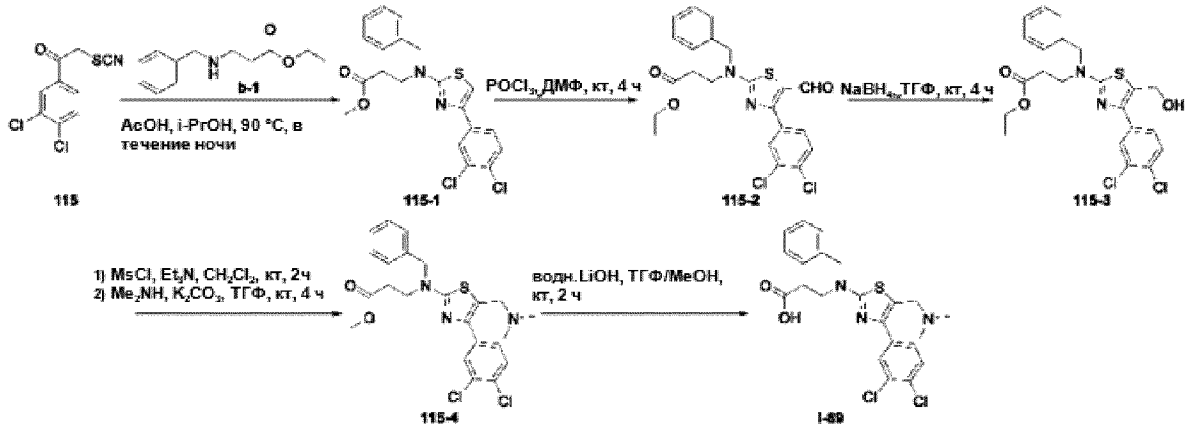


Схема 18: Путь для I-89 – I-92



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-90 – I-92

Схема 19: Путь для I-97

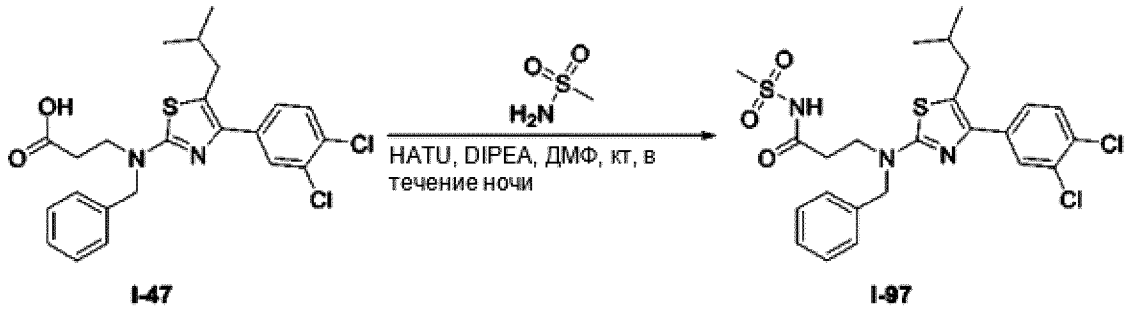
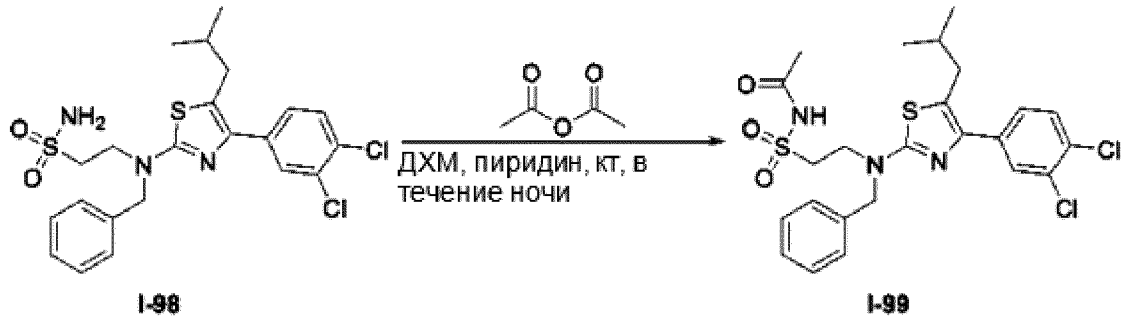
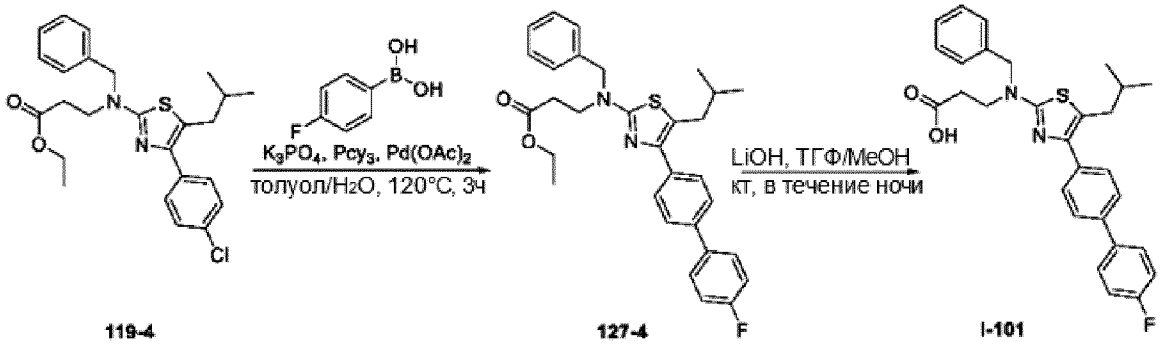


Схема 20: Путь для I-99



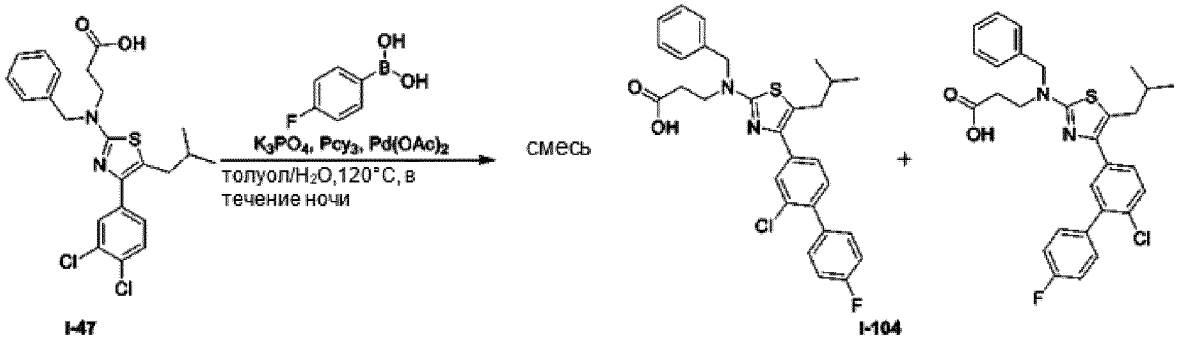
I-98 I-99

Схема 20: Путь для I-101



119-4 127-4 I-101

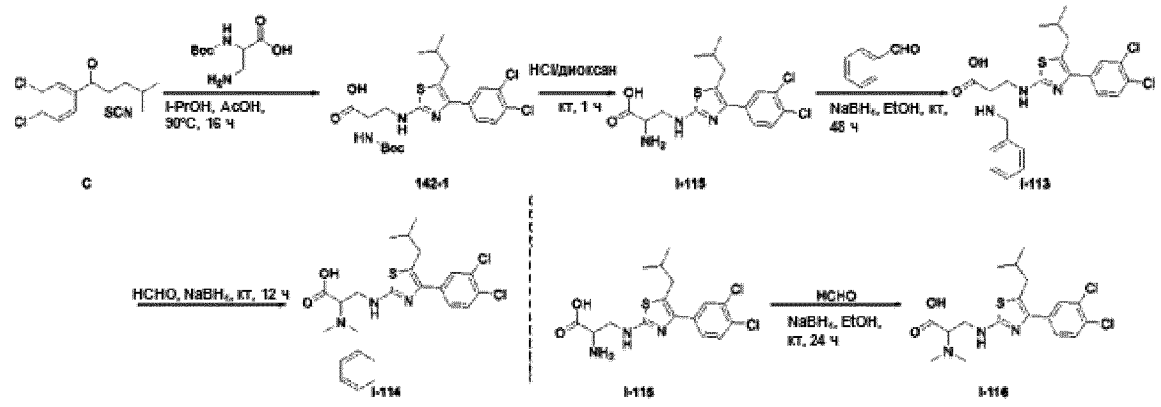
Схема 21: Путь для I-104



I-47 I-104

5

Схема 22: Путь для I-113 – I-116



C 142-1 I-115 I-113 I-114 I-115 I-116

[00337] **Общая информация.** Все испарения проводились *в вакууме* на роторном испарителе. Аналитические образцы сушили *в вакууме* (1–5 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах с силикагелем, пятна визуализировали с применением УФ-света (214 и 254 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля (200–300 меш). Системы растворителей представлены в виде смесей по объему. Все спектры ЯМР были записаны на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги 1H указаны в значениях δ в миллионных долях с дейтерированным растворителем в качестве внутреннего стандарта. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширенный, м = мультиплет), константа взаимодействия (Гц), интегрирование.

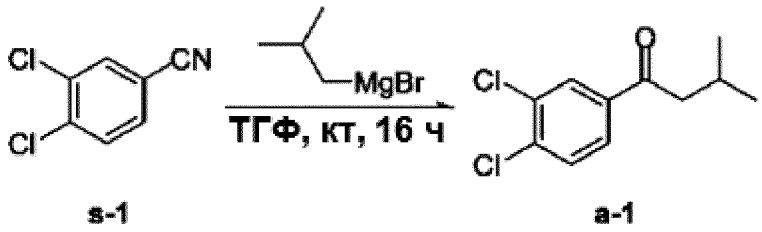
[00338] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серий 6110 или 6120 с ионизацией электрораспылением, и, если не указано иное, общие условия ЖХ-МС были следующими:

Способ А (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 3,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,8 мин, затем в этих условиях в течение 0,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,01 мин).

Способ В (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40°C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05 % ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,05 мин и в этих условиях в течение 0,7 мин.).

Способ С (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,7 мин.)

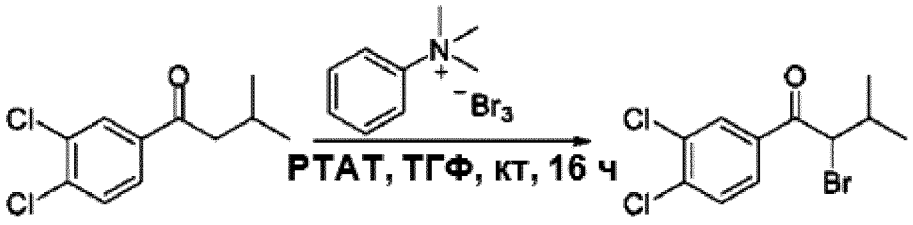
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (а-1)



s-1 **a-1**

[00339] К раствору **s-1** (10,0 г, 58,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 87,1 мл, 87,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **a-1** (7,50 г, выход 56%) в виде масла желтого цвета.

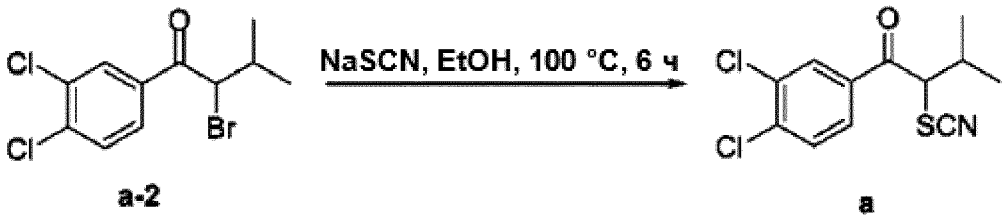
Синтез 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (a-2)



a-1 **a-2**

[00340] Смесь **a-1** (7,50 г, 32,5 ммоль) и PTAT (18,3 г, 48,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **a-2** (10,1 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

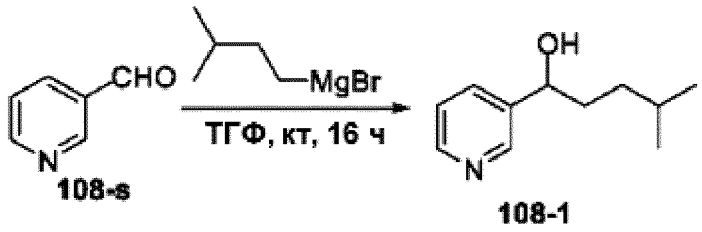
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-2-тиоцианатобутан-1-она (a)



a-2 a

[00341] Смесь **a-2** (10,1 г, 32,5 ммоль) и NaSCN (5,26 г, 64,9 ммоль) в EtOH (100,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **a** (5,32 г, выход 57%) в виде твердого вещества белого цвета.

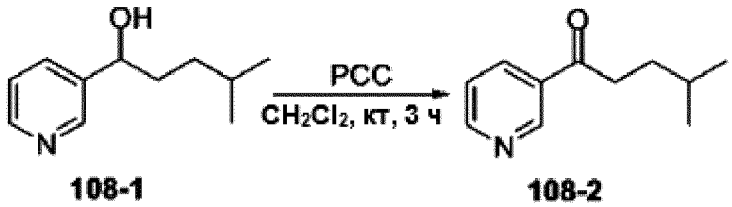
Синтез 4-метил-1-(пиридин-3-ил)пентан-1-ола (108-1)



108-s 108-1

[00342] К раствору **108-s** (2,14 г, 20,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 40,0 мл, 40,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением **108-1** (2,10 г, выход 59%) в виде масла желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез 4-метил-1-(пиридин-3-ил)пентан-1-она (108-2)

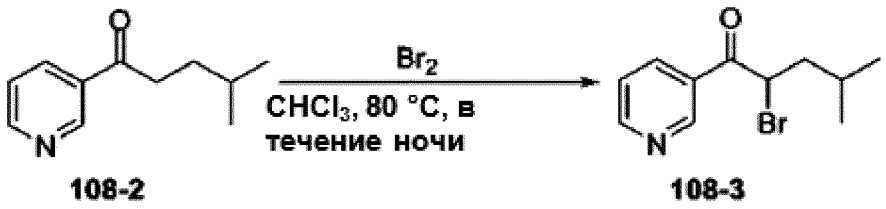


108-1 108-2

[00343] К раствору **108-1** (2,10 г, 11,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли PCC (3,79 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 300/1) с

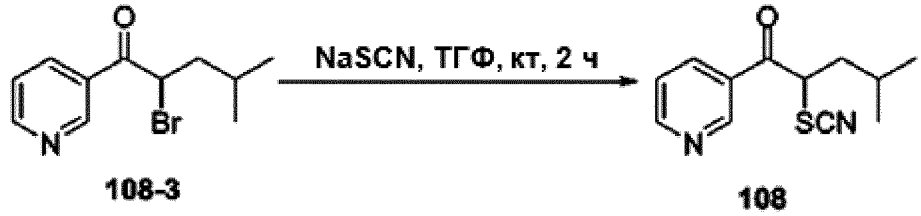
получением **108-2** (800 мг, выход 39%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 2-бром-4-метил-1-(пиридин-3-ил)пентан-1-она (108-3)



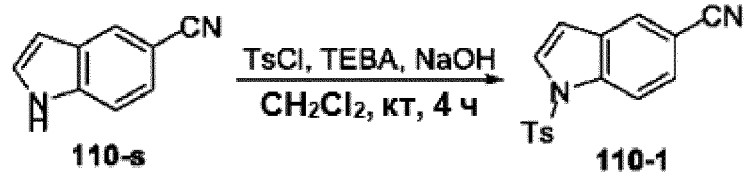
[00344] К раствору **108-2** (800 мг, 4,52 ммоль) в $CHCl_3$ (150 мл) добавляли Br_2 (867 мг, 5,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции ее реакционную смесь концентрировали и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением **108-3** (1,0 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез 4-метил-1-(пиридин-3-ил)-2-тиоцианатопентан-1-она (108)



[00345] Смесь **108-3** (1,0 г, 3,91 ммоль) и NaSCN (633 мг, 7,81 ммоль) в ТГФ (100,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **108** (400 мг 44%) в виде масла коричневого цвета.

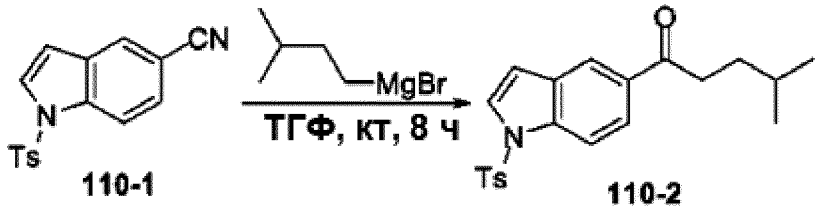
Синтез 1-тозил-1*H*-индол-5-карбонитрила (110-1)



[00346] К смеси **110-s** (5,0 г, 35,2 ммоль), TEBA (800 мг, 3,52 ммоль) и NaOH (2,54 г, 63,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (100,0 мл) добавляли TsCl (8,0 г, 42,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на

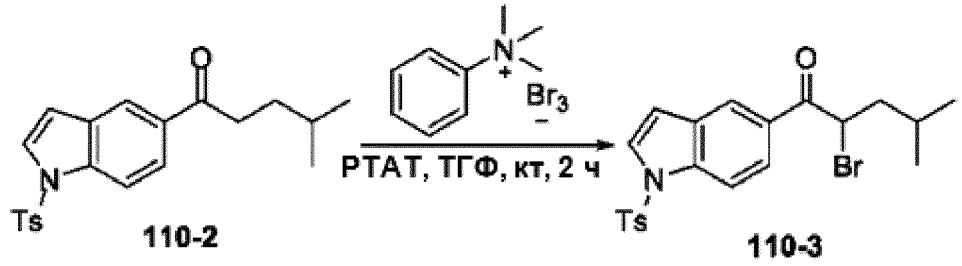
силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 80/1) с получением **110-1** (2,50 г, выход 71%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 4-метил-1-(1-тозил-1*H*-индол-5-ил)пентан-1-она (110-2)



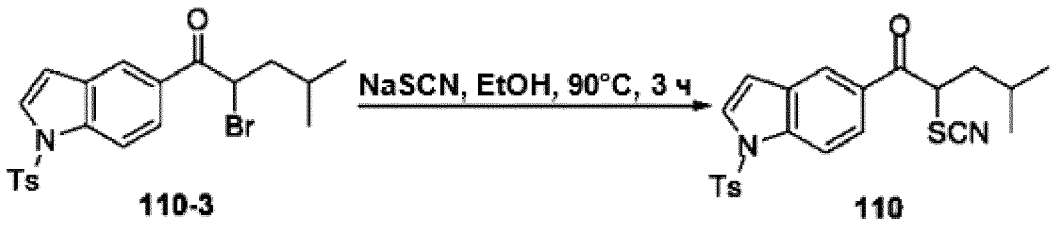
[00347] К раствору **110-1** (4,0 г, 13,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 27 мл, 27,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **110-2** (1,0 г, выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-бром-4-метил-1-(1-тозил-1*H*-индол-5-ил)пентан-1-она (110-3)



[00348] Смесь **110-2** (0,60 г, 1,52 ммоль) и PTAT (682 мг, 1,82 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **110-3** (677 мг, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

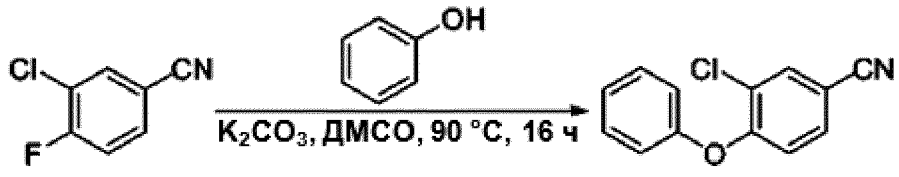
Синтез 4-метил-2-тиоцианато-1-(1-тозил-1*H*-индол-5-ил)пентан-1-она (110)



110-3 110

[00349] Смесь **110-3** (677 мг, 1,52 ммоль) и NaSCN (245 мг, 3,03 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с получением **110** (320 мг, выход 47%) в виде твердого вещества белого цвета.

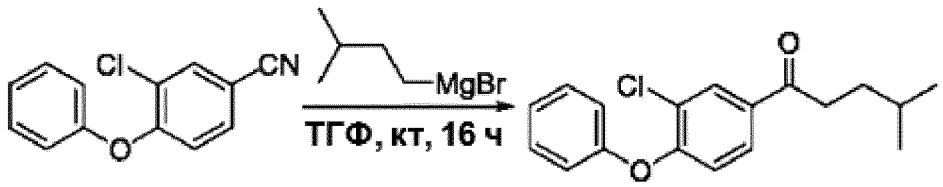
Синтез 3-хлор-4-феноксибензонитрила (129-1)



129-s 129-1

[00350] Смесь **129-s** (5,0 г, 32,3 ммоль), фенола (3,34 г, 35,5 ммоль) и K_2CO_3 (5,30 г, 38,7 ммоль) в ДМСО (50,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **129-1** (1,80 г, выход 45%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 1-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-метилпентан-1-она (129-2)

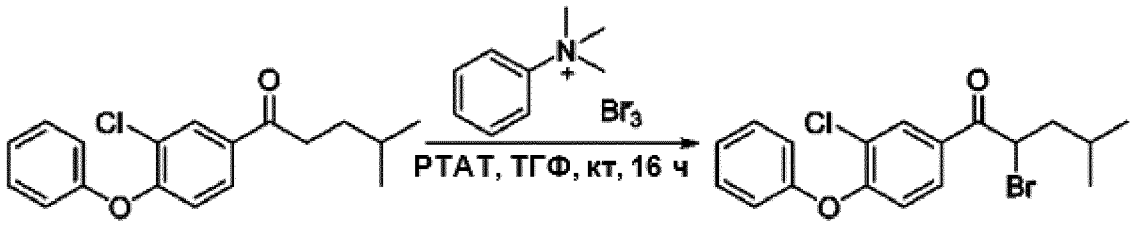


129-1 129-2

[00351] К раствору **129-1** (2,50 г, 10,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 21,8 мл, 21,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **129-2** (0,70 г, выход 47%) в виде масла желтого цвета.

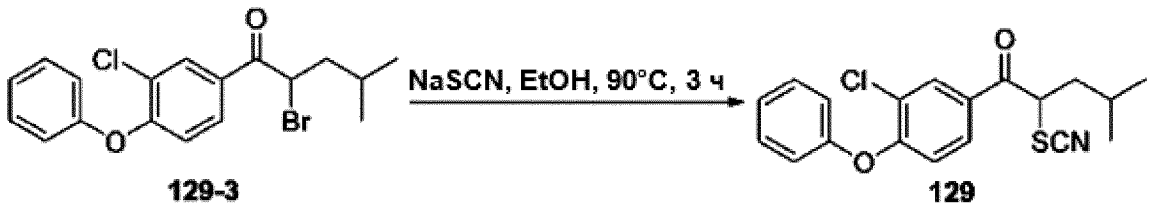
Синтез 2-бром-1-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-метилпентан-1-она (129-3)



129-2 **129-3**

[00352] Смесь **129-2** (1,10 г, 3,64 ммоль) и PTAT (1,64 г, 4,37 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **129-3** (1,40 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

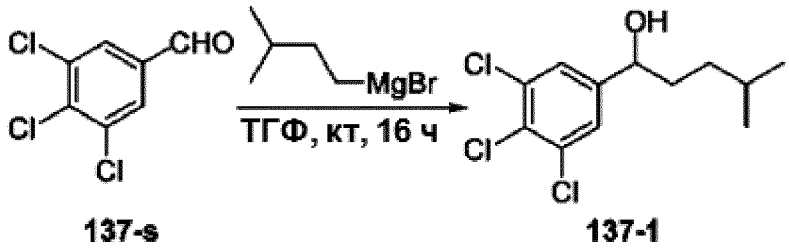
Синтез 1-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-метил-2-тиоцианатопентан-1-она (129)



129-3 **129**

[00353] Смесь **129-3** (1,40 г, 3,64 ммоль) и NaSCN (590 мг, 7,28 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **129** (1,30 г, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

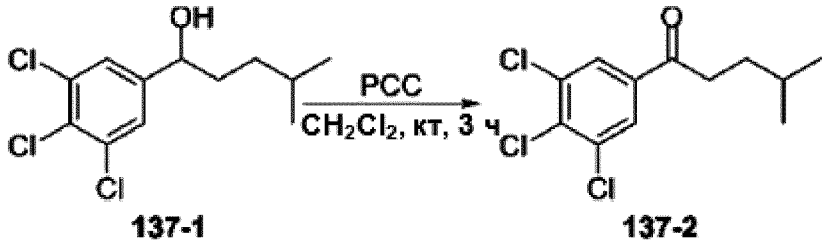
Синтез 4-метил-1-(3,4,5-трихлорфенил)пентан-1-ола (137-1)



137-s **137-1**

[00354] К раствору **137-s** (750 мг, 3,60 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 7,2 мл, 7,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (20 мл) и солевым раствором (20 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, и концентрировали с получением **137-1** (800 мг, выход 100%) в виде масла желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

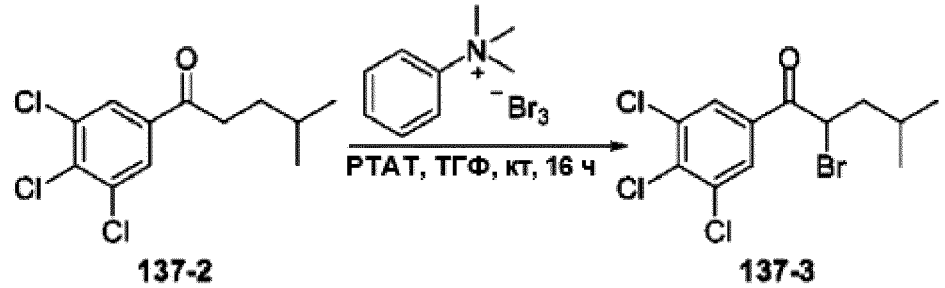
Синтез 4-метил-1-(3,4,5-трихлорфенил)пентан-1-она (137-2)



137-1 **137-2**

[00355] К раствору **137-1** (800 мг, 3,60 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли PCC (930 мг, 4,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **137-2** (190 мг, выход 23%) в виде масла желтого цвета.

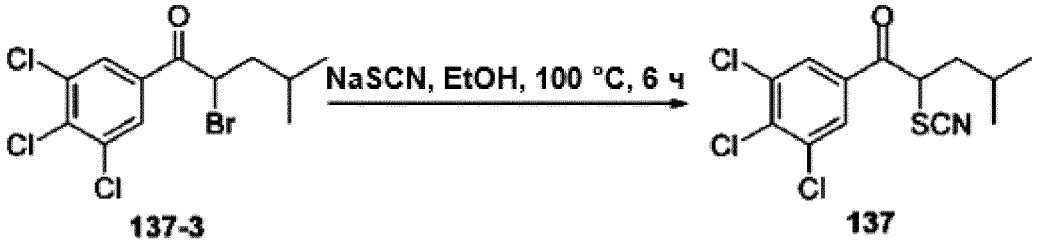
Синтез 2-бром-4-метил-1-(3,4,5-трихлорфенил)пентан-1-она (137-3)



137-2 **137-3**

[00356] Смесь **137-2** (190 мг, 0,68 ммоль) и PTAT (310 мг, 0,82 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (20 мл), а затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (20 мл x 2) и солевым раствором (20 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **137-3** (241 мг, выход 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

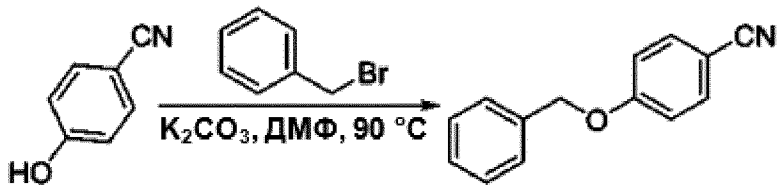
Синтез 4-метил-2-тиоцианат-1-(3,4,5-трихлорфенил)пентан-1-она (137)



137-3 **137**

[00357] Смесь **137-3** (241 мг, 0,68 ммоль) и NaSCN (110 мг, 1,36 ммоль) в EtOH (10,0 мл) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **137** (130 мг, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета.

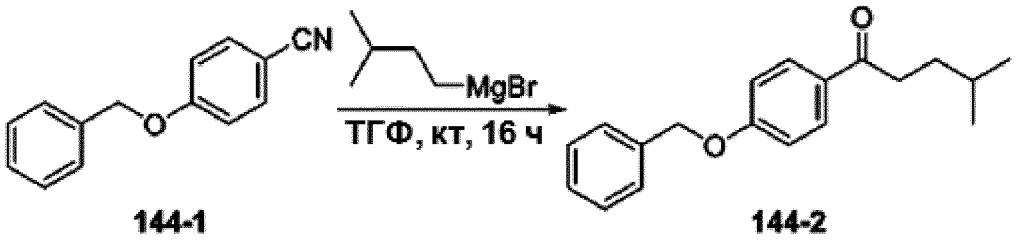
Синтез 4-(бензилокси)бензонитрила (144-1)



144-s **144-1**

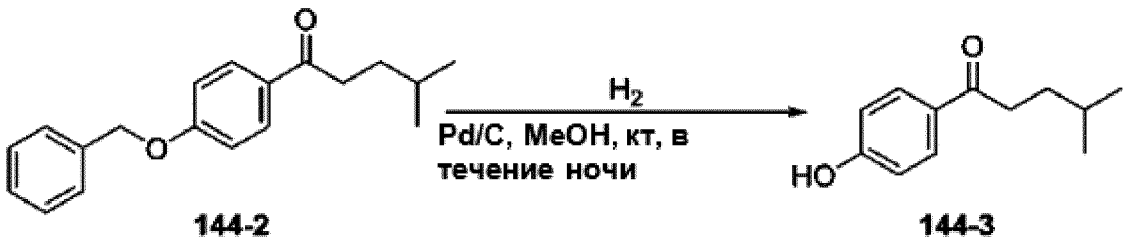
[00358] Смесь **144-s** (10,0 г, 9,50 ммоль), (бромметил)бензола (13,0 г, 12,0 ммоль) и K_2CO_3 (11,0 г, 18,0 ммоль) в ДМСО (50,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **144-1** (8,0 г, выход 67%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 1-(4-(бензилокси)фенил)-4-метилпентан-1-она (144-2)



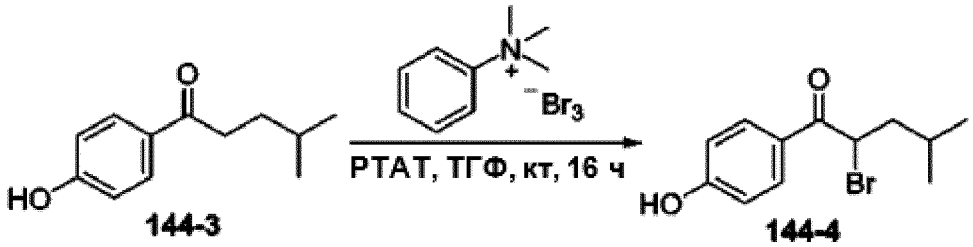
[00359] К раствору **144-1** (5,0 г, 17,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 26,0 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 60/1) с получением **144-2** (4,0 г, выход 46%) в виде бесцветного масла.

Синтез 1-(4-гидроксифенил)-4-метилпентан-1-она (144-3)



[00360] Смесь **144-2** (2,0 г, 7,08 ммоль) и Pd/C (200 мг) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **144-3** (400 мг 29%) в виде бесцветного масла.

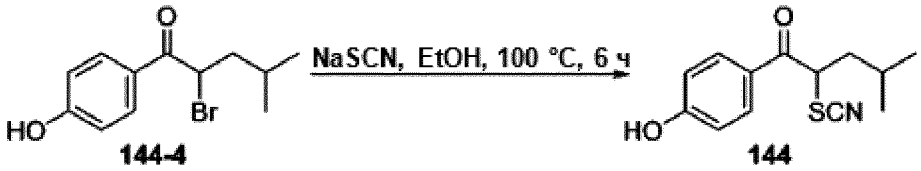
Синтез 2-бром-1-(4-гидроксифенил)-4-метилпентан-1-она (144-4)



[00361] Смесь **144-3** (400 мг, 2,08 ммоль) и PTAT (1,17 г, 3,12 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50 мл), а затем

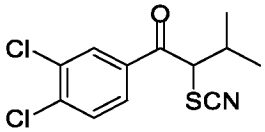
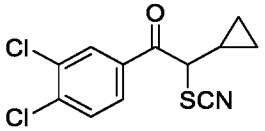
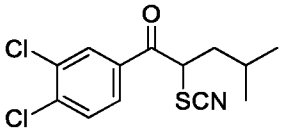
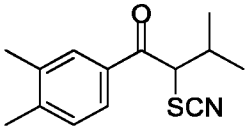
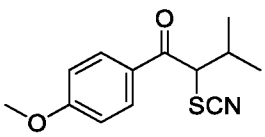
экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30 мл x 2) и солевым раствором (30 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **144-4** (600 мг, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

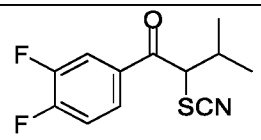
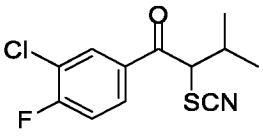
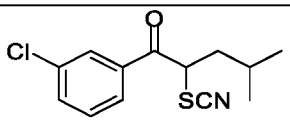
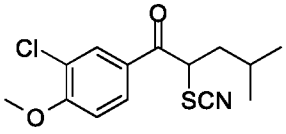
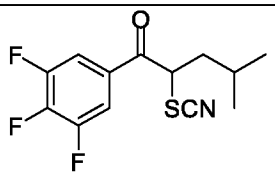
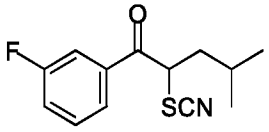
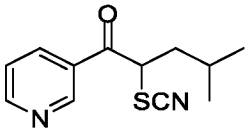
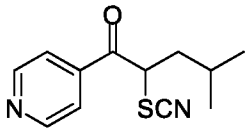
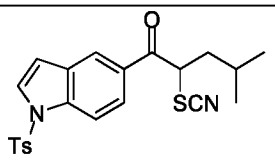
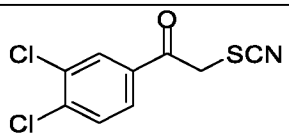
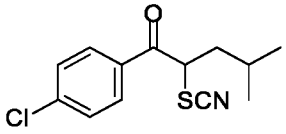
Синтез 1-(4-гидроксифенил)-4-метил-2-тиоцианатопентан-1-она (144)

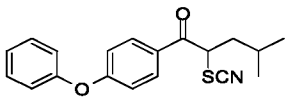
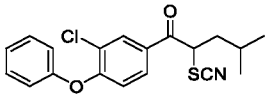
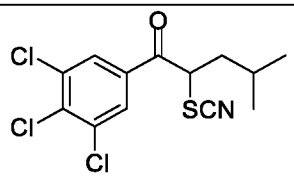
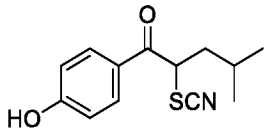


[00362] Смесь **144-4** (600 мг, 2,21 ммоль) и NaSCN (359 мг, 4,43 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **144** (200 мг, выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета.

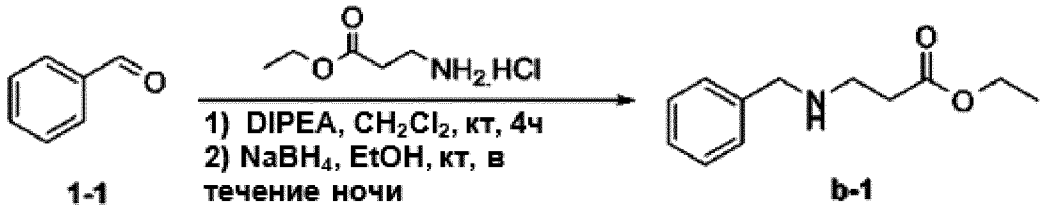
Таблица 2-1: Данные по характеристикам соединений

Соединения	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
A		**Способ B,** чистота составляет 81,7%, ВУ = 2,283 мин; МС рассчит.: 287,0; МС найдено: 288,0 [M + H] $^+$.
B		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,053 мин; МС рассчит.: 284,98; МС не найдено.
C		**Способ B,** чистота составляет 75,2%, ВУ = 2,480 мин; МС рассчит.:301,0; МС найдено: 324,1 [M + Na] $^+$.
100		**Способ B,** чистота составляет 71,4%, ВУ = 2,043 мин; МС рассчит.:247,1; МС найдено: 248,3 [M + H] $^+$.
101		**Способ C,** чистота составляет 64,8%, ВУ = 2,153 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 250,4 [M + H] $^+$.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
102		Данные МС отсутствуют.
103		**Способ B,** чистота составляет 72,0%, ВУ = 2,038 мин; МС рассчит.:271,0; МС найдено: 272,0 [M + H] $^{+}$.
104		**Способ B,** чистота составляет 94,0%, ВУ = 2,070 мин; МС рассчит.:267,1; МС не найдено.
105		**Способ B,** чистота составляет 93,8%, ВУ = 2,038 мин; МС рассчит.:297,1; МС найдено: 298,1 [M + H] $^{+}$.
106		**Способ B,** чистота составляет 86,5%, ВУ = 2,060 мин; МС рассчит.:287,1; МС найдено: 288,2 [M + H] $^{+}$.
107		**Способ B,** чистота составляет 75,0%, ВУ = 1,998 мин; МС рассчит.:251,1; МС найдено: 252,3 [M + H] $^{+}$.
108		**Способ B,** чистота составляет 43,8%, ВУ = 1,668 мин; МС рассчит.:234,1; МС найдено: 235,1 [M + H] $^{+}$.
109		**Способ B,** чистота составляет 50,3%, ВУ = 1,648 мин; МС рассчит.:234,1; МС найдено: 235,1 [M + H] $^{+}$.
110		**Способ B,** чистота составляет 88,0%, ВУ = 2,149 мин; МС рассчит.:426,1; МС найдено: 427,1 [M + H] $^{+}$.
115		Данные МС отсутствуют.
119		**Способ B,** чистота составляет 89,5%, ВУ = 2,072 мин; МС рассчит.:267,1; МС не найдено.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
128		**Способ B,** чистота составляет 98,0%, ВУ = 2,157 мин; МС рассчит.:325,1; МС найдено: 326,2 [M + H] $^{+}$.
129		**Способ B,** чистота составляет 39,8%, ВУ = 2,211 мин; МС рассчит.:359,1; МС найдено: 360,1 [M + H] $^{+}$.
137		**Способ B,** чистота составляет 78,5%, ВУ = 2,232 мин; МС рассчит.:335,0; МС не найдено.
144		**Способ B,** чистота составляет 39,8%, ВУ = 1,799 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 250,1 [M + H] $^{+}$.

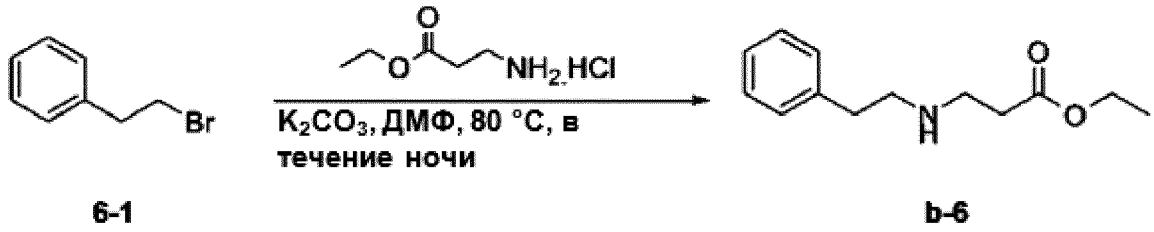
Синтез этил 3-(бензиламино)пропаноата (b-1)



1-1 **b-1**

[00363] К смеси соединения **1-1** (3,0 г, 28,3 ммоль) и гидрохлорида этил 3-аминопропаноата (4,50 г, 31,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли DIPEA (4,50 г, 33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, остаток концентрировали и растворяли в EtOH (100 мл). К реакционной смеси добавляли $NaBH_4$ (1,10 г, 28,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 50/1) с получением **b-1** (1,20 г, выход 61%) в виде бесцветного масла.

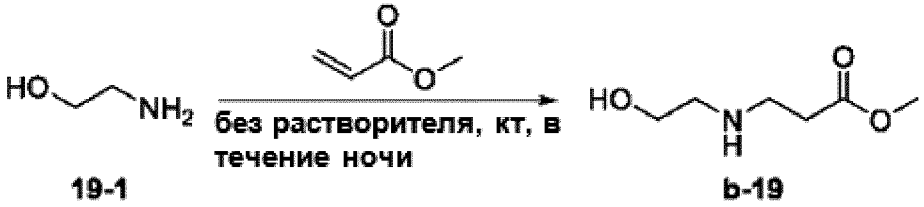
Синтез этил 3-(фенетиламино)пропаноата (b-6)



6-1 b-6

[00364] Смесь **6-1** (1,0 г, 5,40 ммоль), гидрохлорида этил 3-аминопропаноата (1,60 г, 10,8 ммоль) и K_2CO_3 (2,20 г, 16,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH =50/1) с получением **b-6** (800 мг, выход 63%) в виде бесцветного масла.

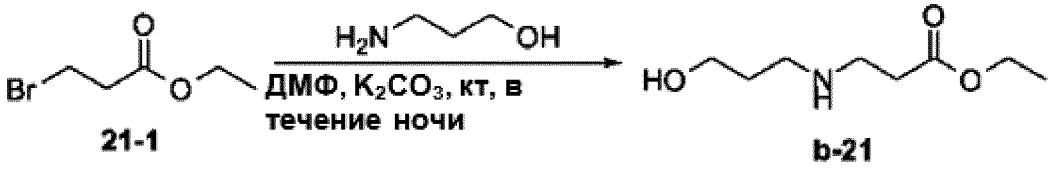
Синтез метил 3-(2-гидроксиэтиламино)пропаноата (b-19)



19-1 b-19

[00365] Смесь **19-**1 (1,0 г, 16,4 ммоль) и метилакрилата (1,96 г, 19,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **b-19** (600 мг, выход 25%) в виде бесцветного масла.

Синтез этил 3-(3-гидроксипропиламино)пропаноата (b-21)

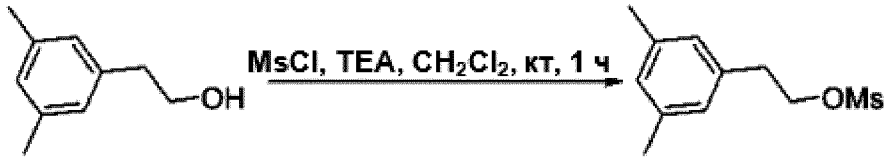


21-1 b-21

[00366] Смесь **21-1** (1,0 г, 5,50 ммоль), 3-аминопропан-1-ола (830 мг, 11,0 ммоль) и K_2CO_3 (2,30 г, 16,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 5/1) с получением **b-21** (320 мг, выход 33%) в виде бесцветного масла.

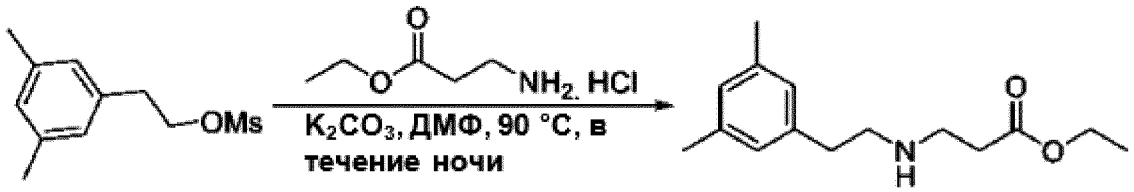
Синтез 3,5-диметилфенетилметансульфоната (27-2)



27-1 **27-2**

[00367] К смеси 27-**1** (1,50 г, 10,0 ммоль) и TEA (2,0 г, 20,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли MsCl (1,70 г, 15,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением **27-2** (2,20 г, выход 96%) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

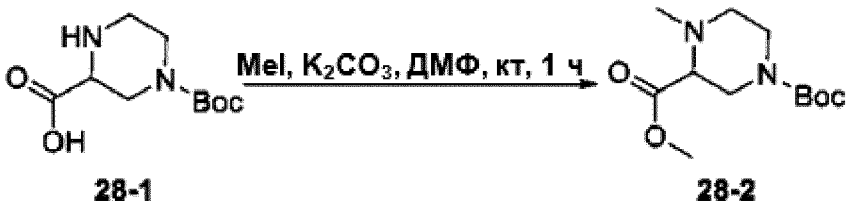
Синтез этил 3-(3,5-диметилфенетиламино)пропаноата (b-27)



27-2 **b-27**

[00368] Смесь **27-2** (2,20 г, 9,60 ммоль), гидрохлорида этил-3-аминопропаноата (2,90 г, 19,2 ммоль) и K_2CO_3 (3,90 г, 28,2 ммоль) в ДМФ (30 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30 мл x 2) и солевым раствором (20 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 50/1) с получением **b-27** (1,50 г, выход 63%) в виде бесцветного масла.

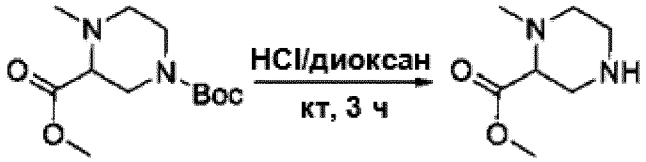
Синтез 1-*трет*-бутил-3-метил-4-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (28-2)



28-1 28-2

[00369] К смеси **28-1** (1,0 г, 4,30 ммоль) и K_2CO_3 (1,80 г, 12,9 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли йодметан (1,50 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 50/1) с получением **28-2** (500 мг, выход 61%) в виде бесцветного масла.

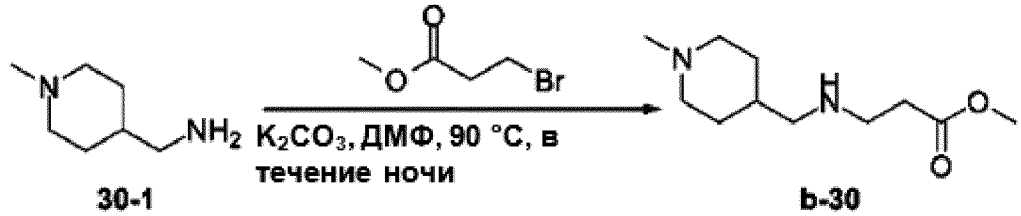
Синтез метил-1-метилпиперазин-2-карбоксилата (b-28)



28-2 b-28

[00370] Смесь **28-2** (500 мг, 1,94 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении завершения реакции ее концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 20/1) с получением **b-28** (100 мг, выход 33%) в виде желтого масла.

Синтез метил 3-((1-метилпиперидин-4-ил)метиламино)пропаноата (b-30)

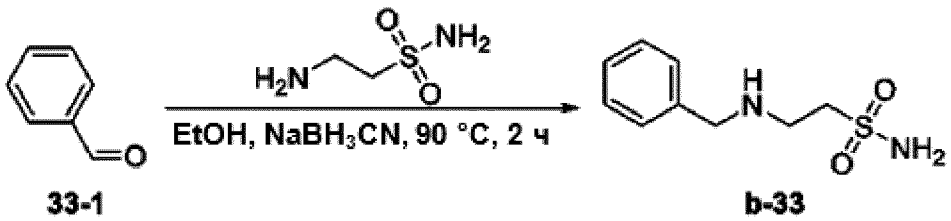


30-1 b-30

[00371] Смесь **30-1** (1,0 г, 7,80 ммоль), метил 3-бромпропаноата (644 мг, 3,90 ммоль) и K_2CO_3 (2,20 г, 15,6 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc

(80 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 20/1) с получением **b-30** (600 мг, выход 51%) в виде масла желтого цвета.

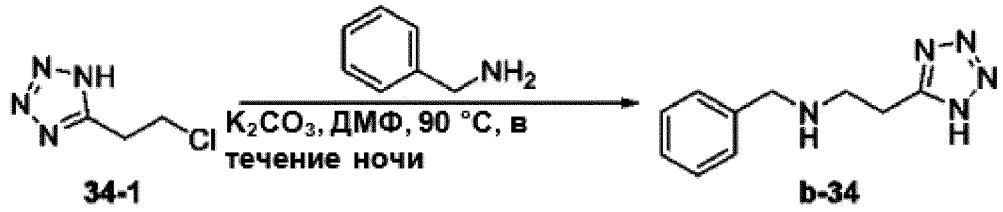
Синтез 2-(бензиламино)этансульфонамида (b-33)



33-1 **b-33**

[00372] Смесь **33-1** (2,0 г, 18,8 ммоль), 2-аминоэтансульфонамида (2,5 г, 20 ммоль) и $NaBH_3CN$ (2,3 г, 37,6 ммоль) в EtOH (25 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. По завершении завершения реакции ее концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 30/1) с получением **b-33** (1,40 г, выход 34%) в виде бесцветного масла.

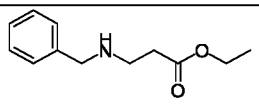
Синтез *N*-бензил-2-(1*H*-тетразол-5-ил)этанамина (b-34)

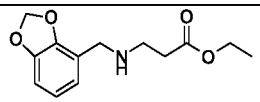
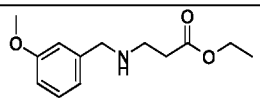
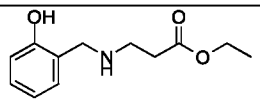
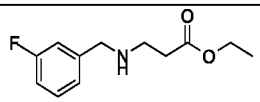
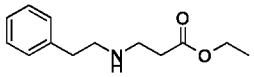
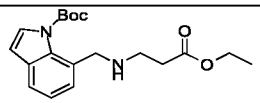
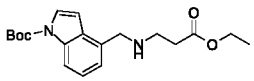
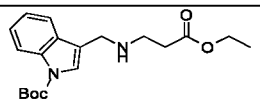
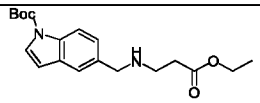
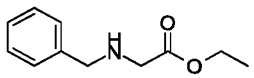
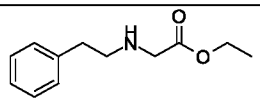
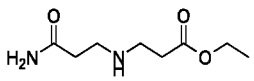
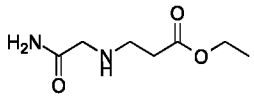
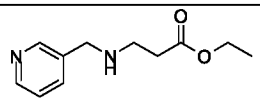


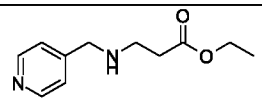
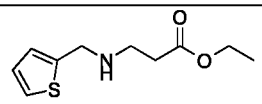
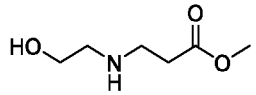
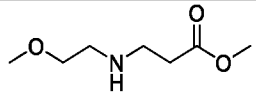
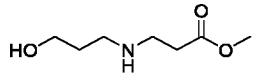
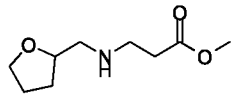
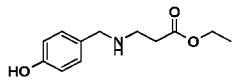
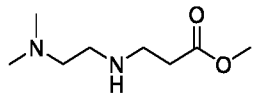
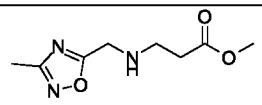
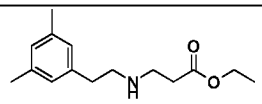
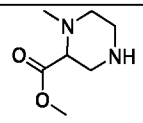
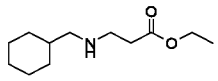
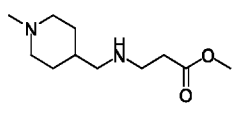
34-1 **b-34**

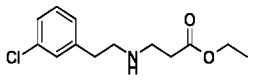
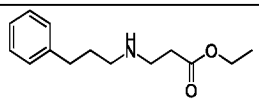
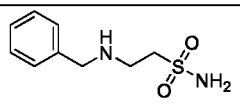
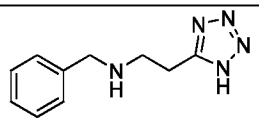
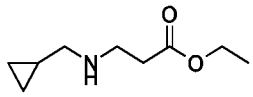
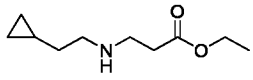
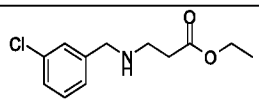
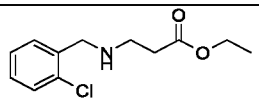
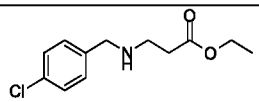
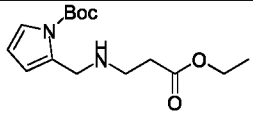
[00373] Смесь **34-1** (150 мг, 1,10 ммоль), фенилметанамина (243 мг, 2,20 ммоль) и K_2CO_3 (379 мг, 2,70 ммоль) в ДМФ (30 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30 мл x 2) и солевым раствором (20 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/CH_3OH = 5/1) с получением **b-34** (100 мг, выход 49%) в виде твердого вещества белого цвета.

Схема 2: Данные по характеристикам соединений

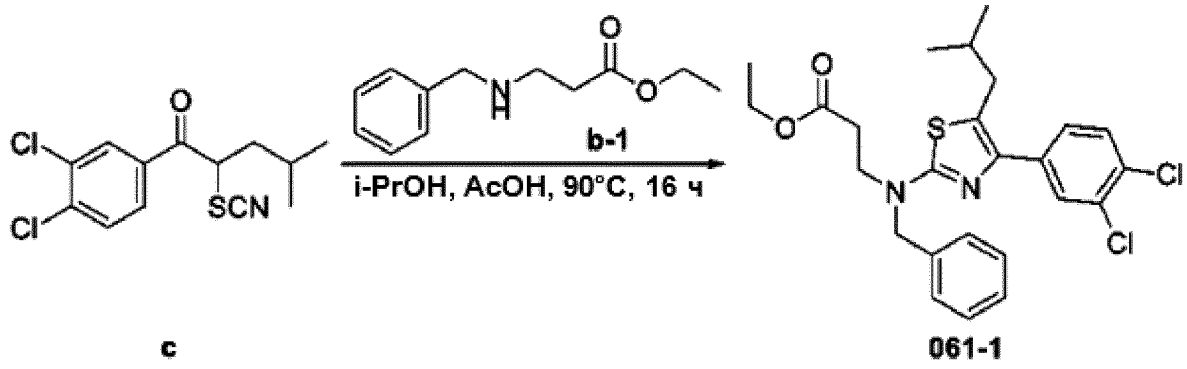
Соединения	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
b-1		**Способ B,** чистота составляет 70,1%, ВУ = 1,210 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 194,3 $[M + H]^+$.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
b-2		**Способ B,** чистота составляет 79,7%, ВУ = 1,307 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 252,3 $[M + H]^+$.
b-3		**Способ B,** чистота составляет 69,5%, ВУ = 1,383 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 238,3 $[M + H]^+$.
b-4		**Способ B,** чистота составляет 81,2%, ВУ = 1,296 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 224,2 $[M + H]^+$.
b-5		**Способ B,** чистота составляет 50,2%, ВУ = 1,357 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 226,2 $[M + H]^+$.
b-6		**Способ C,** чистота составляет 86,5%, ВУ = 1,644 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 222,3 $[M + H]^+$.
b-7		**Способ B,** чистота составляет 88,2%, ВУ = 2,131 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 347,2 $[M + H]^+$.
b-8		**Способ B,** чистота составляет 94,6%, ВУ = 1,648 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 347,2 $[M + H]^+$.
b-9		**Способ B,** чистота составляет 85,7%, ВУ = 1,625 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 347,2 $[M + H]^+$.
b-10		**Способ C,** чистота составляет 80,8%, ВУ = 2,340 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 347,3 $[M + H]^+$.
b-11		**Способ C,** чистота составляет 60,4%, ВУ = 1,802 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 194,2 $[M + H]^+$.
b-12		**Способ C,** чистота составляет 92,9%, ВУ = 1,761 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 208,2 $[M + H]^+$.
b-14		**Способ C,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 189,2 $[M + H]^+$.
b-15		**Способ C,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 175,2 $[M + H]^+$.
b-16		**Способ C,** чистота составляет 63,0%, ВУ = 1,334 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 209,4 $[M + H]^+$.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
b-17		**Способ C,** чистота составляет 43,6%, ВУ = 1,331 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 209,4 $[M + H]^+$.
b-18		**Способ C,** чистота составляет 93,8%, ВУ = 1,807 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 214,3 $[M + H]^+$.
b-19		**Способ C,** чистота составляет 78,4%, ВУ = 1,303 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 234,2 $[M + H]^+$.
b-20		**Способ C,** чистота составляет 54,8%, ВУ = 1,570 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 248,4 $[M + H]^+$.
b-21		**Способ B,** чистота составляет 64,0%, ВУ = 1,683 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 281,3 $[M + H]^+$.
b-22		**Способ B,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 202,2 $[M + H]^+$.
b-23		**Способ B,** чистота составляет 66,4%, ВУ = 1,079 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 224,3 $[M + H]^+$.
b-24		**Способ B,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 175,3 $[M + H]^+$.
b-26		**Способ C,** чистота составляет 21,0%, ВУ = 1,132 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 200,3 $[M + H]^+$.
b-27		**Способ B,** чистота составляет 60,6%, ВУ = 1,476 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 250,3 $[M + H]^+$.
b-28		**Способ C,** чистота составляет 91,9%, ВУ = 0,979 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 159,2 $[M + H]^+$.
b-29		**Способ B,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 214,3 $[M + H]^+$.
b-30		**Способ B,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 215,3 $[M + H]^+$.

Соединения	Химическая структура	ЖХ-МС
b-31		**Способ B,** значение чистоты не определено, ВУ = 1,423 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 242,2 [M + H] $^{+}$.
b-32		**Способ A,** чистота составляет 66,3%, ВУ = 0,505 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 236,2 [M + H] $^{+}$.
b-33		**Способ C,** чистота составляет 82,6%, ВУ = 1,406 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 215,1 [M + H] $^{+}$.
b-34		**Способ C,** чистота составляет 39,6%, ВУ = 1,043 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 204,2 [M + H] $^{+}$.
b-35		**Способ C,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 172,1 [M + H] $^{+}$.
b-36		**Способ B,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 186,3 [M + H] $^{+}$.
b-37		**Способ B,** чистота составляет 95,1%, ВУ = 1,250 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 242,2 [M + H] $^{+}$.
b-38		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,286 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 242,2 [M + H] $^{+}$.
b-39		**Способ B,** чистота составляет 59,2%, ВУ = 1,358 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 242,2 [M + H] $^{+}$.
b-40		**Способ B,** чистота составляет 96,5%, ВУ = 1,489 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 297,3 [M + H] $^{+}$.

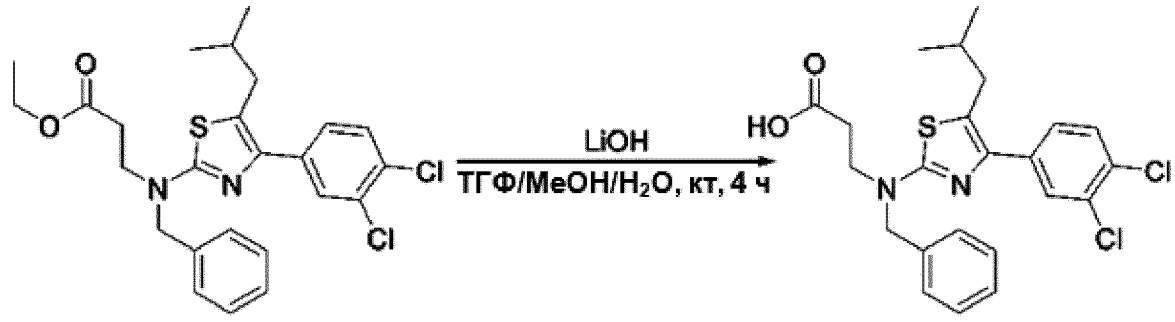
Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропаноата (061-1)



c **061-1**

[00374] Смесь **c** (150 мг, 0,50 ммоль), **b-1** (144 мг, 0,75 ммоль) и AcOH (60 мг, 1,0 ммоль) в *i*-PrOH (3,00 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 120/1) с получением **061-1** (80,0 мг, выход 33%) в виде твердого вещества желтого цвета.

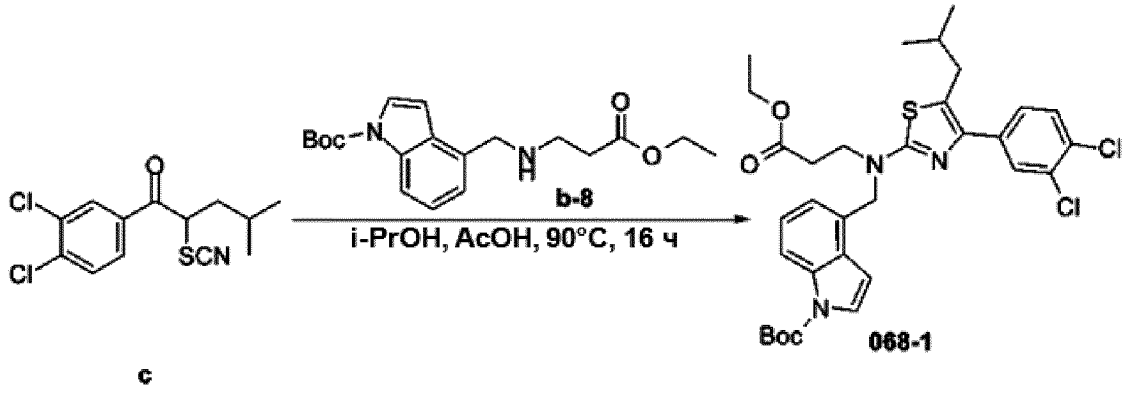
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-47)



061-1 **I-47**

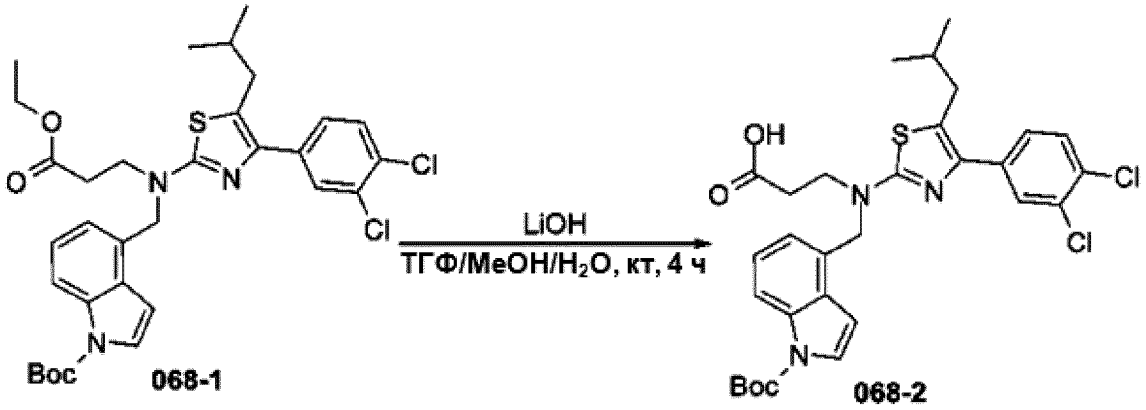
[00375] К раствору **061-1** (80,0 мг, 0,163 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 8 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-47** (30,0 мг, выход 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез *трет*-бутил 4-(((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)(3-этокси-3-оксопропил)амино)метил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (068-1)



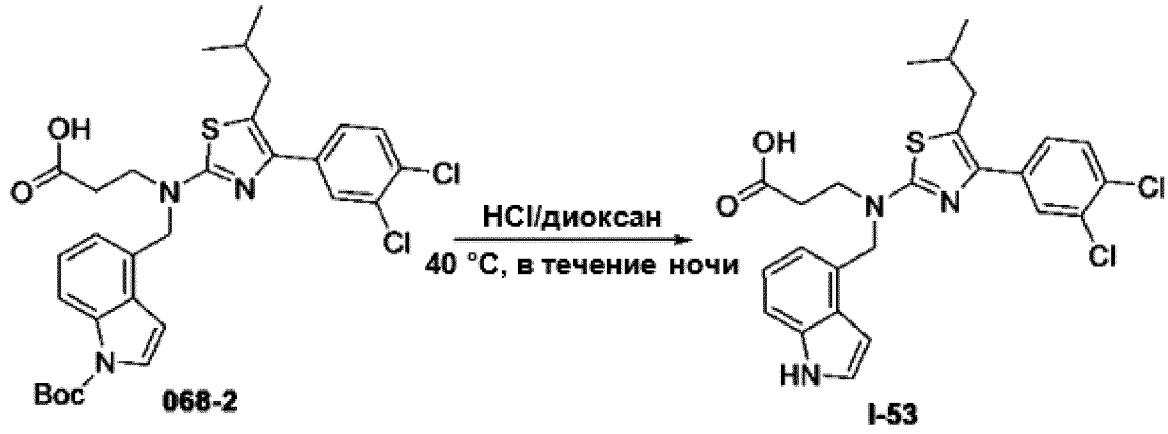
[00376] Смесь **c** (100 мг, 0,33 ммоль), **b-8** (138 мг, 0,39 ммоль) и AcOH (40 мг, 0,66 ммоль) в *i*-PrOH (4,00 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 120/1) с получением **068-1** (95,0 мг, выход 45%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(((1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1*H*-индол-4-ил)метил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (068-2)



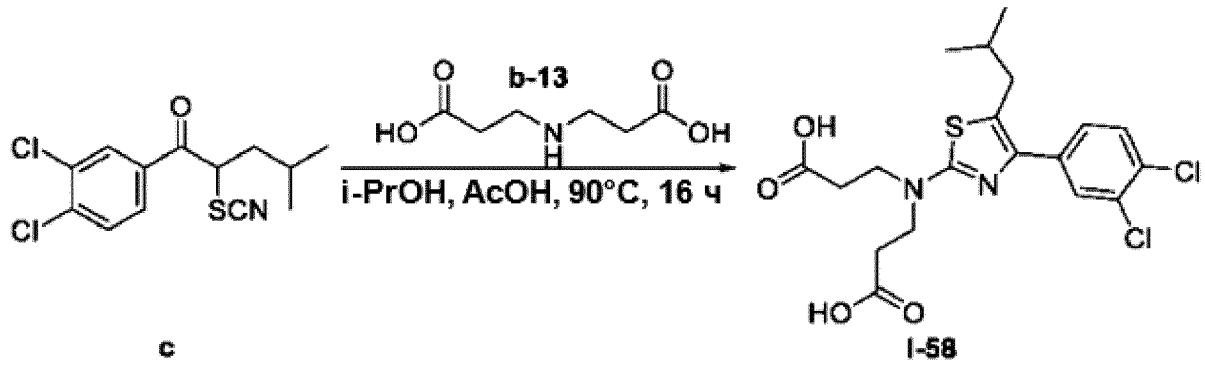
[00377] К раствору **068-1** (95,0 мг, 0,151 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 8 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением **068-2** (60,0 мг, выход 66%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-(((1*H*-индол-4-ил)метил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-53)



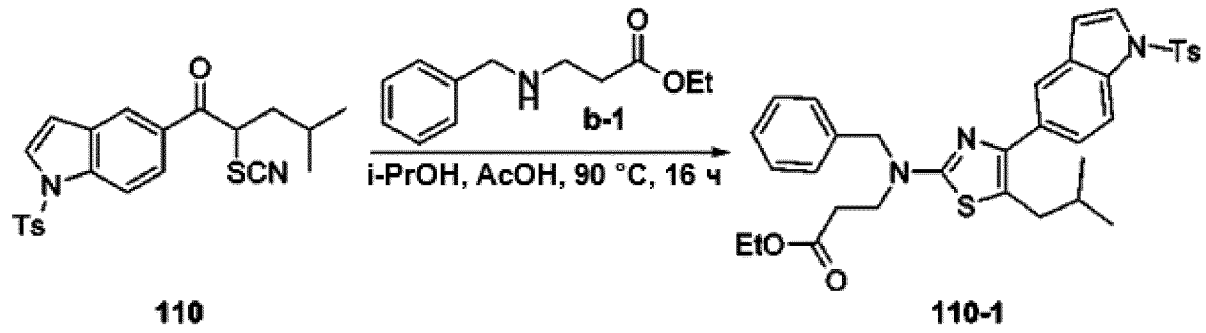
[00378] Смесь **068-2** (60,0 мг, 0,10 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,00 мл) перемешивали при 40 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-53** (13,0 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3,3'-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-илазанедил)дипропановой кислоты (I-58)



[00379] Смесь **c** (120 мг, 0,399 ммоль), **b-13** (77,2 мг, 0,479 ммоль) и AcOH (47,9 мг, 0,798 ммоль) в *i*-PrOH (2,00 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-58** (10,0 мг, выход 5,6%) в виде твердого вещества белого цвета.

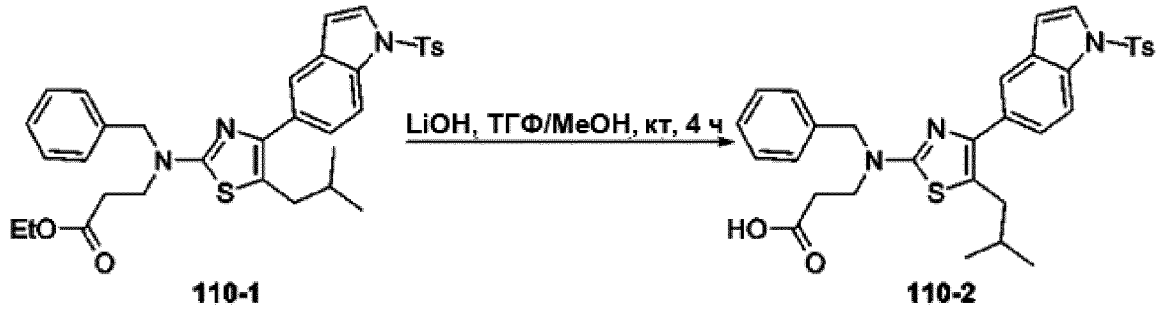
Синтез этил 3-(бензил(5-изобутил-4-(1-тозил-1*H*-индол-5-ил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (110-1)



110 **110-1**

[00380] Смесь **110** (200 мг, 0,44 ммоль), **b-1** (110 мг, 0,53 ммоль) и AcOH (53,0 мг, 0,88 ммоль) в *i*-PrOH (3,00 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 120/1) с получением **110-1** (110 мг, выход 49%) в виде твердого вещества желтого цвета.

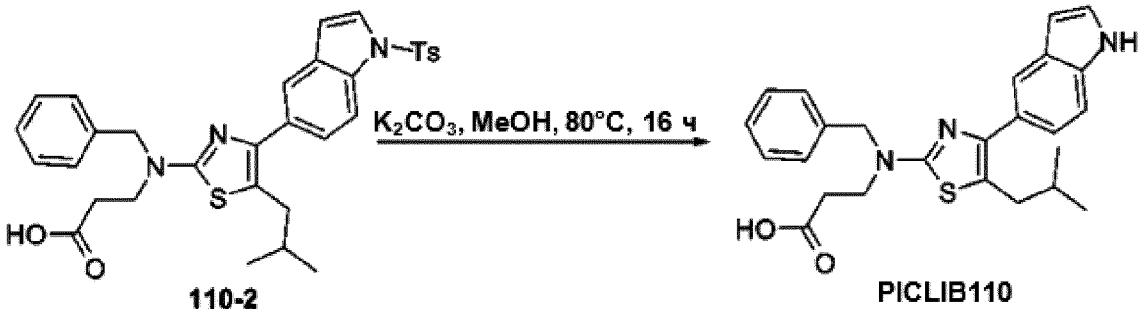
Синтез 3-(бензил(5-изобутил-4-(1-тозил-1*H*-индол-5-ил)тиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (110-2)



110-1 **110-2**

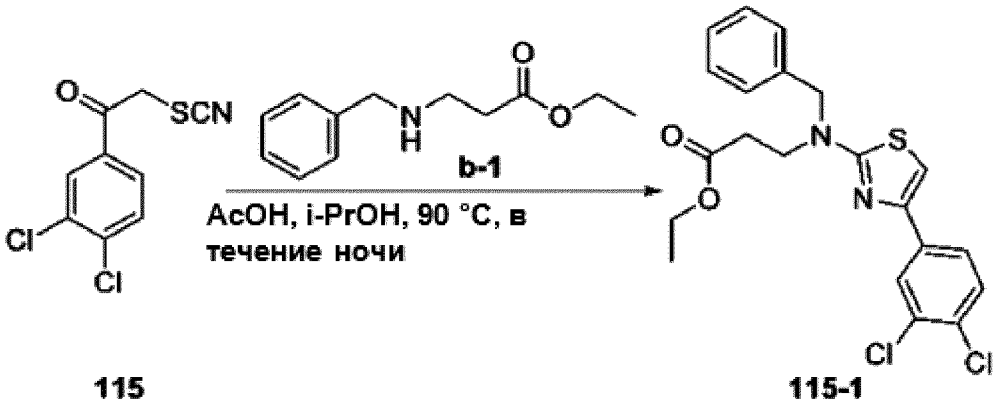
[00381] К раствору **110-1** (110 мг, 0,179 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением **110-2** (90,0 мг, выход 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-((4-(1*H*-индол-5-ил)-5-изобутилтиазол-2-ил)(бензил)амино)пропановой кислоты (I-85)



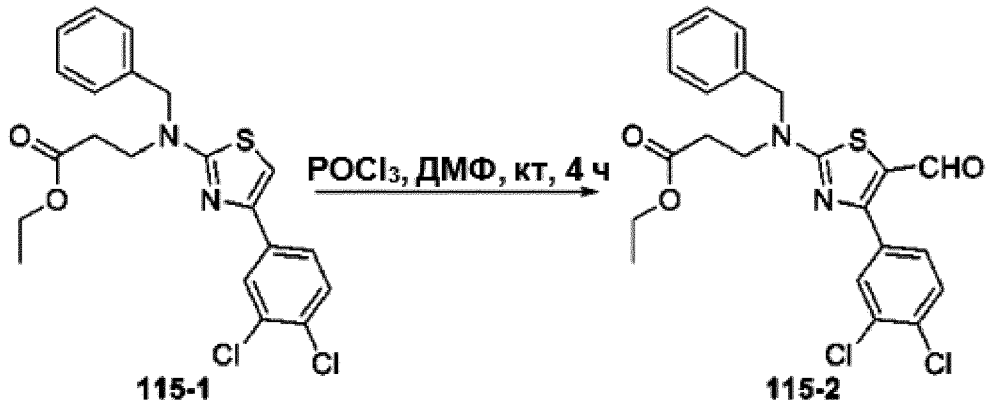
[00382] Смесь **110-2** (90,0 мг, 0,153 ммоль) и K_2CO_3 (42,3 мг 0,306 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-85** (20,0 мг, выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (115-1)



[00383] Смесь **115** (500 мг, 2,03 ммоль), **b-1** (505 мг, 2,44 ммоль) и AcOH (244 мг, 4,06 ммоль) в *i*-PrOH (10,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 15/1) с получением **115-1** (190 мг, выход 22%) в виде твердого вещества желтого цвета.

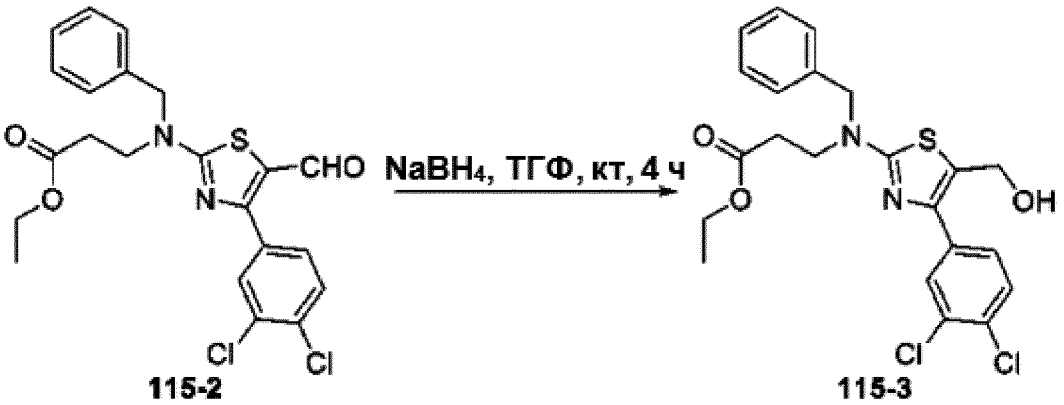
Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-формилтиазол-2-ил)амино)пропаноата (115-2)



115-1 115-2

[00384] Смесь **115-1** (200 мг, 0,46 ммоль) и $POCl_3$ (177 мг, 1,16 ммоль) в ДМФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 100/1) с получением **115-2** (120 мг, выход 62%) в виде твердого вещества желтого цвета.

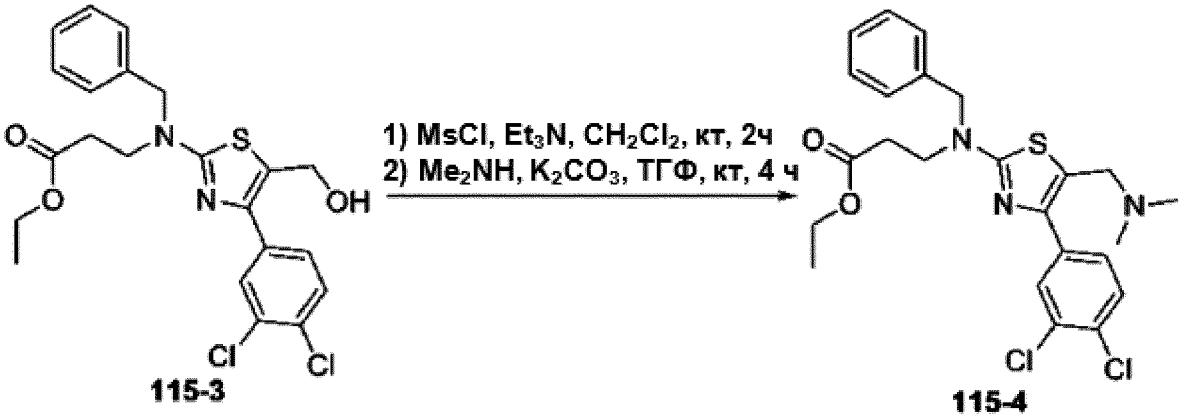
Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (115-3)



115-2 115-3

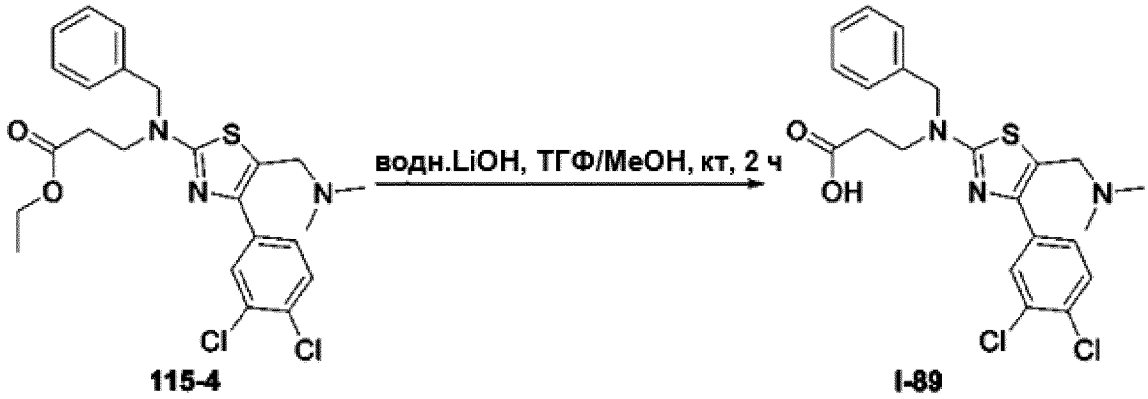
[00385] Смесь **115-2** (1,0 g, 0,45 ммоль) и $NaBH_4$ (380 мг, 0,88 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 60/1) с получением **115-3** (700 мг, выход 87%) в виде масла желтого цвета.

Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-((диметиламино)метил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (115-4)



[00386] Смесь **115-3** (200 мг, 0,43 ммоль), MsCl (100 мг, 0,86 ммоль) и Et_3N (109 мг, 1,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и растворяли в ТГФ (10 мл). К реакционной смеси добавляли диметиламин (1,0 М в ТГФ, 0,65 мл, 0,65 ммоль) и K_2CO_3 (119 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/CH_3OH = 100/1) с получением **115-4** (130 мг, выход 61%) в виде твердого вещества белого цвета.

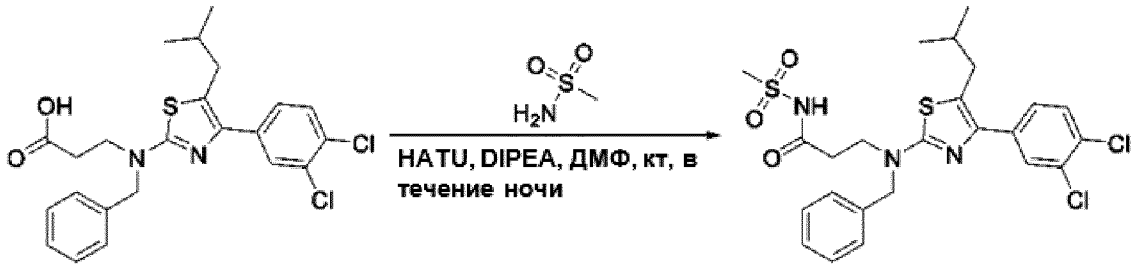
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-((диметиламино)метил)тиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-89)



[00387] К раствору **115-4** (130 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с

получением **I-89** (80,0 мг, выход 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

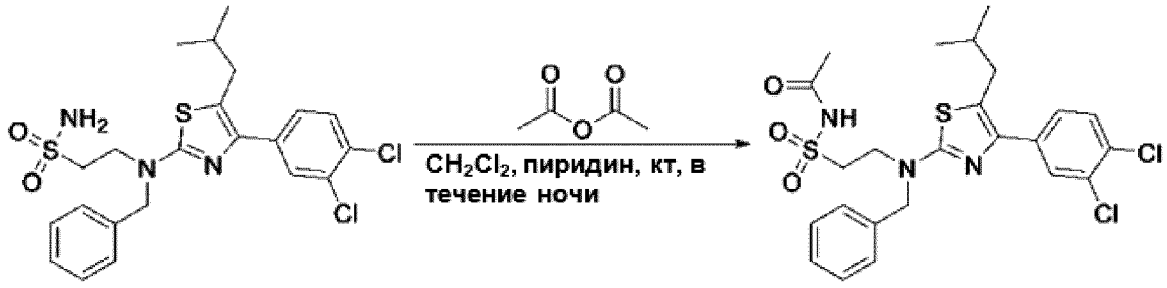
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-*N*-(метилсульфонил)пропанамида (I-97)



I-47 **I-97**

[00388] Смесь **I-47** (25,0 мг, 0,054 ммоль), метансульфонамида (6,18 мг, 0,065 ммоль), HATU (41,1 мг, 0,108 ммоль) и DIPEA (20,9 мг, 0,162 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-97** (5,0 мг, выход 16%) в виде твердого вещества желтого цвета.

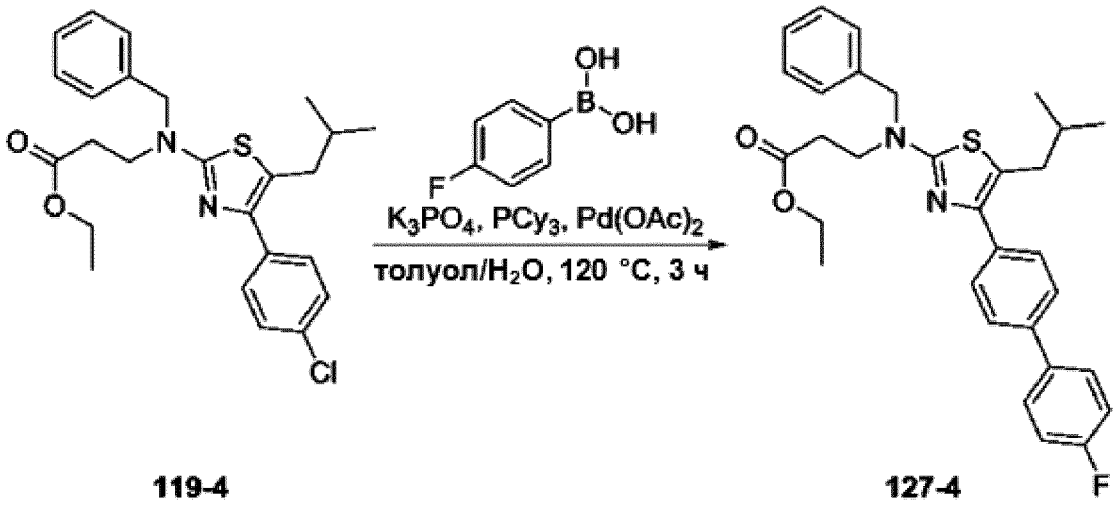
Синтез *N*-(2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)этилсульфонил)ацетамида (I-99)



I-98 **I-99**

[00389] К смеси **I-98** (60,0 мг, 0,120 ммоль) и пиридина (0,2 мл) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли уксусный ангидрид (36,0 мг, 0,360 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-99** (15,0 мг, выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета.

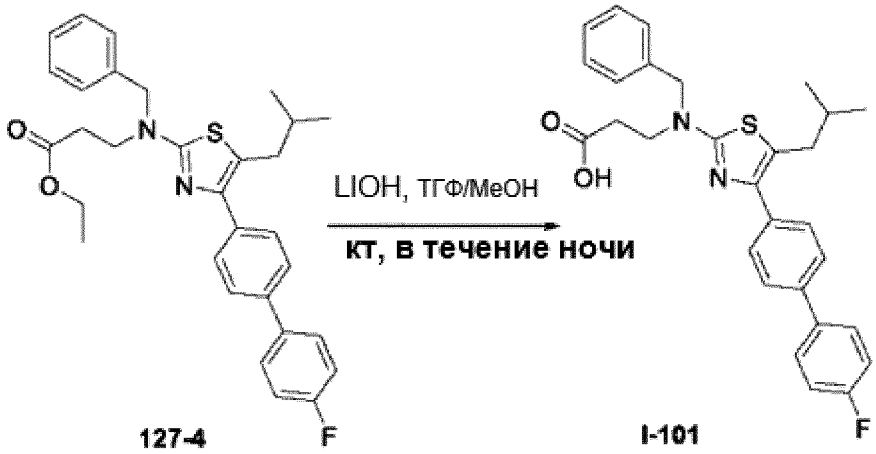
Синтез этил 3-(бензил(4-(4'-фторбифенил-4-ил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропаноата (127-4)



119-4 **127-4**

[00390] Смесь **119-4** (350 мг, 0,76 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (160 мг, 1,14 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (17 мг, 0,076 ммоль), PCy_3 (43 мг, 0,152 ммоль) и K_3PO_4 (484 мг, 2,28 ммоль) в толуоле/H_2O (об./об. = 10/1, 22,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 120 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **127-4** (160 мг, выход 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(бензил(4-(4'-фторбифенил-4-ил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-101)

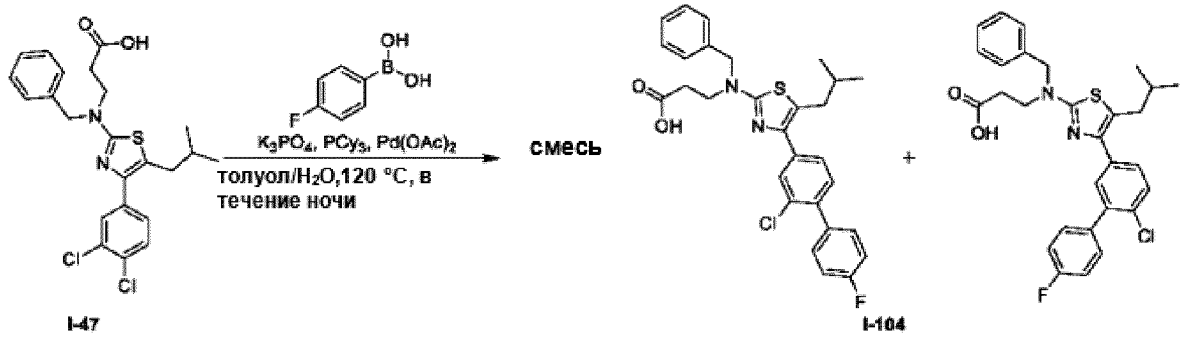


127-4 **I-101**

[00391] К раствору **127-4** (160 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0

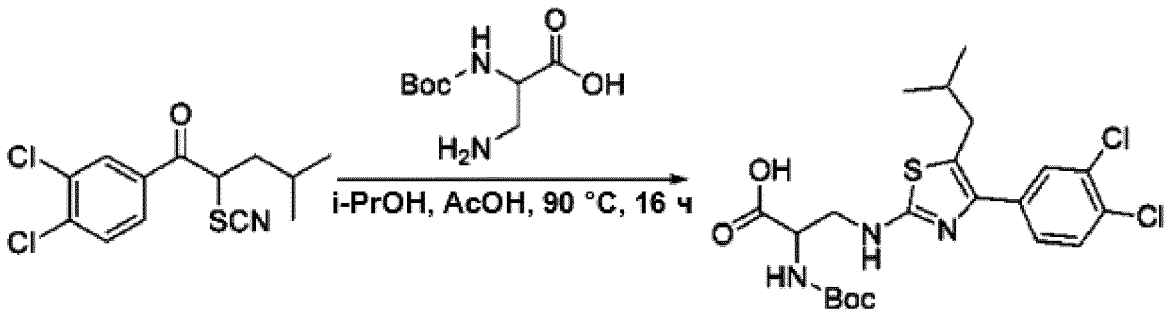
мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-101** (34,0 мг, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез смеси 3-(бензил(4-(2-хлор-4'-фторбифенил-4-ил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты и 3-(бензил(4-(6-хлор-4'-фторбифенил-3-ил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-104)



[00392] Смесь **I-47** (200 мг, 0,432 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (121 мг, 0,866 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (9,7 мг, 0,0433 ммоль), PCy_3 (25,2 мг, 0,0866 ммоль) и K_3PO_4 (184 мг, 0,866 ммоль) в толуоле/H_2O (об./об. = 10/1, 2,20 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 120 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-104** (60,0 мг, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

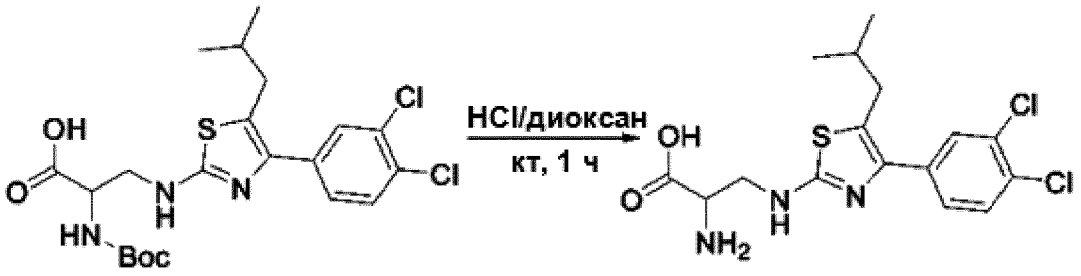
Синтез 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (142-1)



c **142-1**

[00393] Смесь **c** (600 мг, 1,99 ммоль), 3-амино-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (448 мг, 2,19 ммоль) и AcOH (239 мг, 3,99 ммоль) в *i*-PrOH (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением **142-1** (800 мг, выход 82%) в виде масла желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

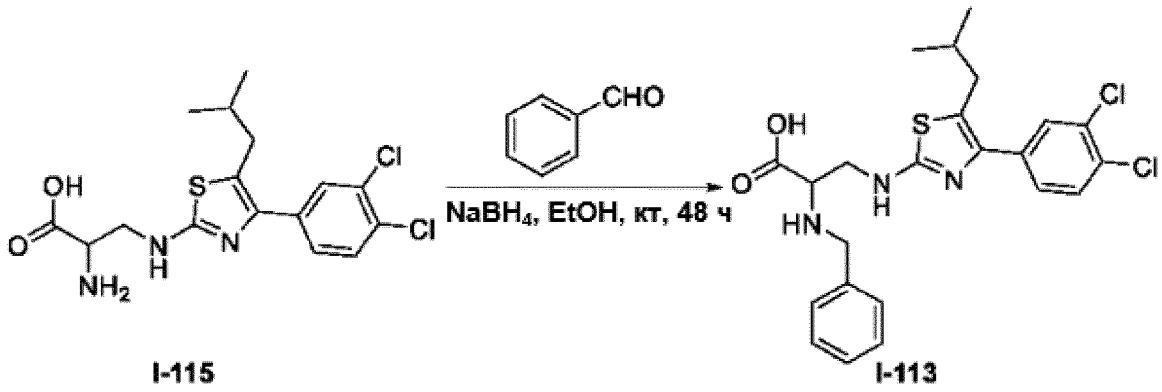
Синтез 2-амино-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-115)



142-1 **I-115**

[00394] Смесь **142-1** (800 мг, 1,64 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-115** (600 мг, выход 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

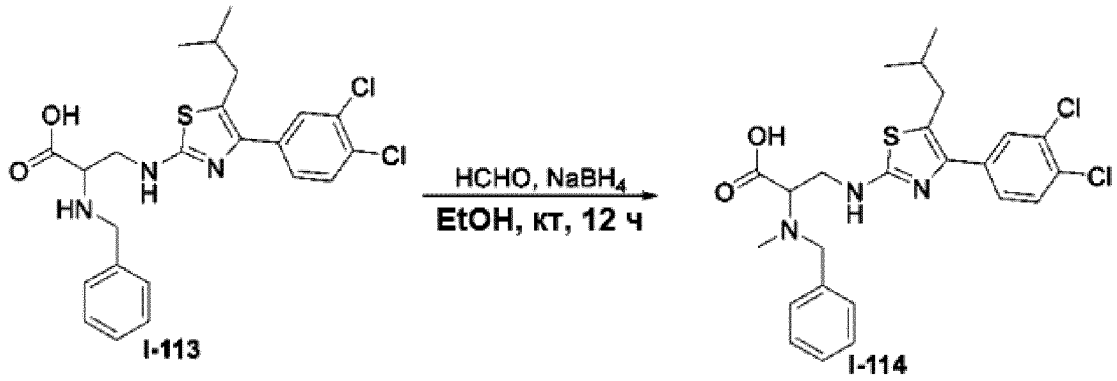
Синтез 2-(бензиламино)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-113)



I-115 **I-113**

[00395] Смесь **I-115** (100 мг, 0,26 ммоль), бензальдегида (30,2 мг, 0,28 ммоль) и $NaBH_4$ (9,82 мг, 0,26 ммоль) в EtOH (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-113** (30 мг, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

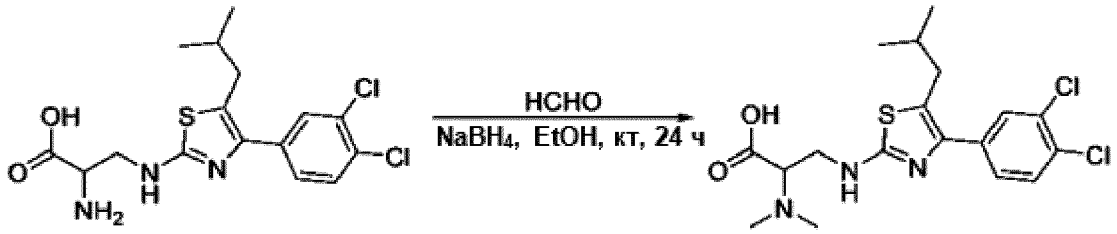
Синтез 2-(бензил(метил)амино)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-114)



I-113 I-114

[00396] Смесь **I-113** (180 мг, 0,377 ммоль), формальдегида (37% в H_2O, 34 мг, 0,414 ммоль) и $NaBH_4$ (14,3 мг, 0,377 ммоль) в EtOH (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-114** (20 мг, выход 11%) в виде твердого вещества белого цвета.

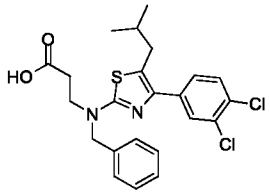
Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-(диметиламино)пропановой кислоты (I-116)

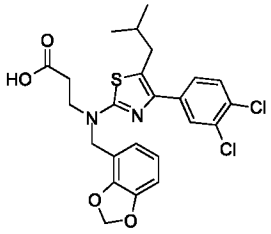
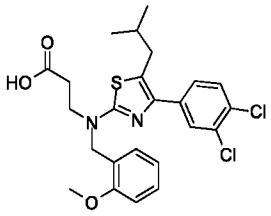
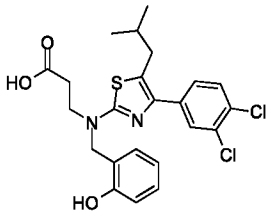
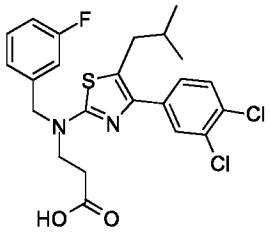


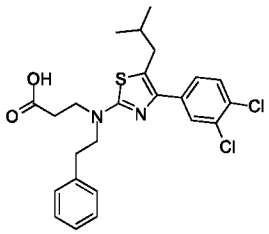
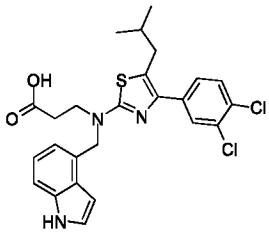
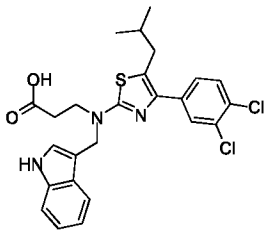
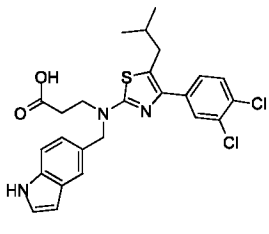
I-115 I-116

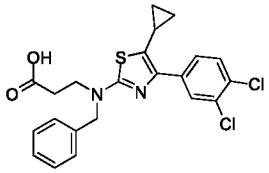
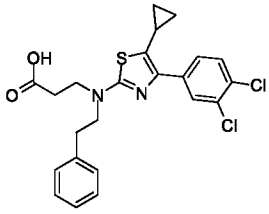
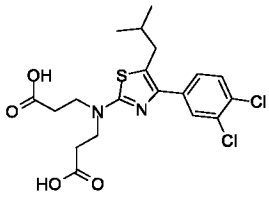
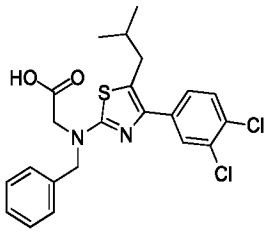
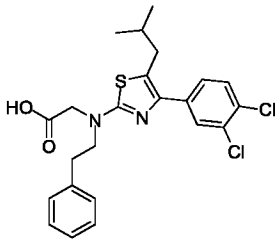
[00397] Смесь **I-115** (200 мг, 0,517 ммоль), формальдегида (37% в H_2O, 105 мг, 1,29 ммоль) и $NaBH_4$ (39,3 мг, 1,03 ммоль) в EtOH (15,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-116** (110 мг, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета.

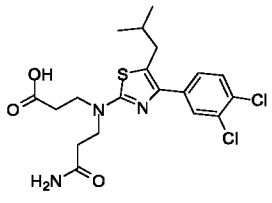
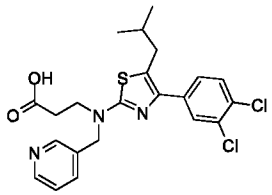
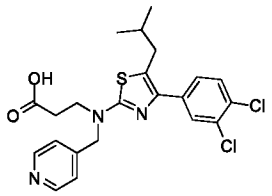
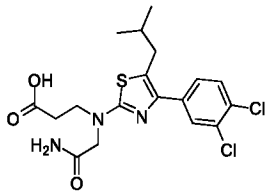
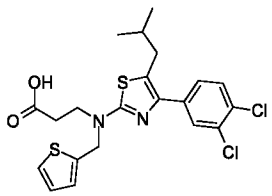
Таблица 2-3: Данные по характеристикам соединений

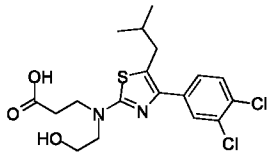
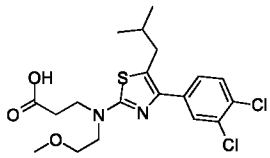
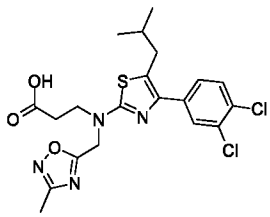
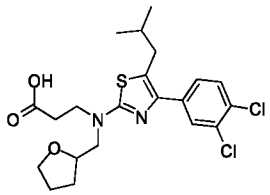
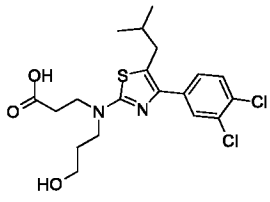
I-#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**	**^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)**
47		**Способ С,** чистота составляет 98,9%, ВУ = 2,132 мин; МС рассчит.: 462,1; МС	δ: 0,86 (6Н, д, *J* = 6,4 Гц), 1,70-1,72 (1Н, м), 2,58-2,62 (4 Н, м), 3,64 (2 Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,65 (2Н, с), 7,26-7,36 (5 Н, м), 7,50 (1 Н, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц),

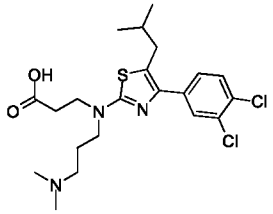
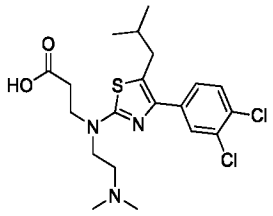
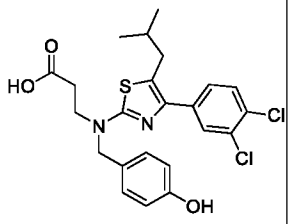
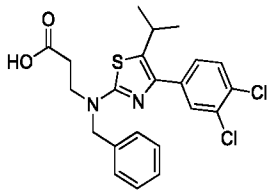
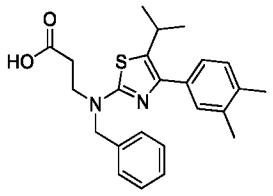
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		найдено: 463,2 [M + H] $^+$.	7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 2,0 Гц), 12,32 (1 H, уш.).
48		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,030 мин; МС рассчит.: 506,1; МС найдено: 507,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,77 (1H, м), 2,62 (4H, д, J = 7,2 Гц), 4,61 (2H, с), 6,04 (2H, с), 6,78-6,87 (3H, м), 7,52(1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,67 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, J = 2,0 Гц), 12,41-12,48 (1H, уш.).
49		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,074 мин; МС рассчит.: 492,1; МС найдено: 493,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,73-1,77 (1H, м), 2,60-2,67 (4H, м), 3,68 (2H, т, J = 6,8 Гц), 3,82 (3H, с), 4,58 (2H, с), 6,92 (H, т, J = 7,2 Гц), 6,82 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,12 (1H, д, J = 7,2 Гц), 7,25-7,30 (1H, м), 7,50-7,53 (1H, м), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,73 (1H, с), 12,17-12,48 (1 H, уш.) .
50		**Способ C,** чистота составляет 98,3%, ВУ = 1,995 мин; МС рассчит.: 478,1; МС найдено: 479,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,73-1,77 (1H, м), 2,61-2,67 (4H, м),3,65 (2H, т, J = 7,6 Гц), 4,58 (2H, с), 6,76 (1H, т, J = 6,8 Гц), 6,82 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,08-7,13 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J =8,4, 2,0 Гц), 7,68 (1H, д, J = 8,0Гц), 7,74 (1H, с).
51		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,060 мин; МС рассчит.: 480,1; МС найдено: 481,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,77 (1H, м), 2,57-2,63 (4H, м), 3,65 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,70 (2H,с), 7,08-7,15 (3H, м), 7,39 (1H, т, J = 7,6 Гц), 7,51 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, т, J = 8,4 Гц), 7,72 (2H, д, J = 2,0Гц).

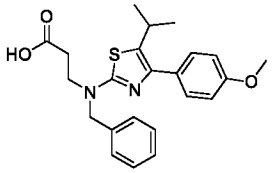
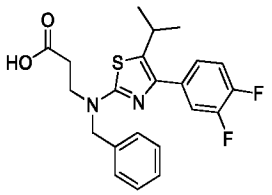
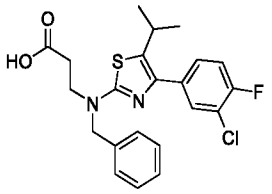
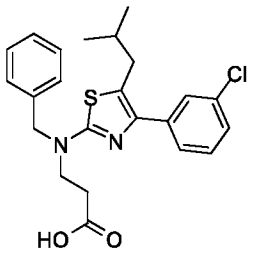
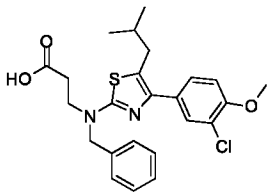
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
52		**Способ С,** чистота составляет 95,1%, ВУ = 2,139 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 477,1 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, *J* = 8,8 Гц), 1,74-1,76 (1Н, м), 2,56-2,62 (4Н, м), 2,90 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 3,55-3,60 (4Н, м), 7,19-7,31 (5Н, м), 7,51 (1Н, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1Н, д, *J* = 8,4 Гц), 7,73 (1Н, д, *J* = 2,0 Гц), 12,33 (1Н, уш.).
53		**Способ В**, чистота составляет 96,4%, ВУ =2,090 мин; МС рассчит.: 502,1; МС найдено: 502,3 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, *J* = 6,8 Гц), 1,72-1,76 (1Н, м), 2,51-2,53 (2Н, м),2,61 (2Н, д, *J* = 6,8 Гц), 3,57 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,89 (2Н, с), 6,46 (1Н, с), 6,88 (1Н, т, *J* = 6,8 Гц), 7,03 (1Н, т, *J* =7,6 Гц), 7,30-7,33 (2Н, м), 7,53 (1Н, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, *J* = 8,4 Гц), 7,75 (1Н, с), 11,18 (1Н, уш.).
54		**Способ С,** чистота составляет 94,8%, ВУ = 2,126 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,88 (6Н, д, *J* = 6,8 Гц), 1,73-1,80 (1Н, м), 2,48-2,54 (2Н, м), 2,63 (2Н, д, *J* = 7,2 Гц), 3,55 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,74 (1Н, с), 6,95 (1Н, т, *J* = 6,8 Гц), 7,09 (1Н, т, *J* = 1,2 Гц), 7,37 (1Н, дд, *J* = 8,0, 2,4 Гц), 7,53-7,56 (2Н, м), 7,66 (1Н, д, *J* = 8,4 Гц), 7,77 (1Н, с), 11,04 (1Н, уш.).
55		**Способ С,** чистота составляет 98,4%, ВУ = 2,086 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, *J* = 6,4 Гц), 1,69-1,71 (1Н, м), 2,56-2,62 (4Н, м), 3,62 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,67 (2Н, с), 6,38 (1Н, т, *J* = 6,0Гц), 7,03 (1Н, дд, *J* = 8,4, 1,2 Гц), 7,30-7,36 (2Н, м), 7,47 (1Н, с), 7,54 (1Н, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, *J* = 8,4 Гц), 7,74 (1Н, д, *J* = 2,0 Гц), 11,08 (1Н, уш.), 12,30 (1Н, уш.).

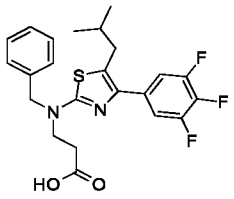
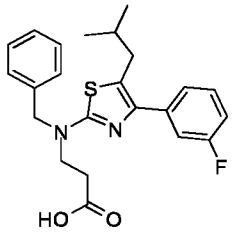
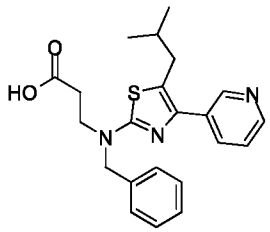
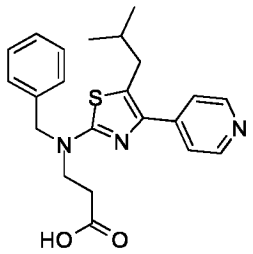
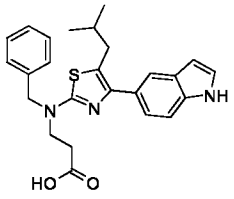
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
56		**Способ C,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 2,025 мин; МС рассчит.: 446,1; МС найдено: 447,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,54 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 3,62 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,67 (2H, с), 5,08-5,15 (2H, м), 5,91-6,01 (1H, м), 7,24-7,29 (3H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 7,53 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,74 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
57		**Способ C,** чистота составляет 98,7%, ВУ = 2,090 мин; МС рассчит.: 460,1; МС найдено: 461,3 [M + H]$^+$.	δ: 2,51-2,53 (2H, м), 2,90 (2H, т, *J* = 7,6 Гц), 3,51 (2H, д, *J* = 6,0 Гц), 3,53-3,61 (4H, м), 5,11 (1H, с), 5,15 (1H, дд, *J* = 6,8, 1,6 Гц), 5,93-6,01 (1H, м), 7,20 (1H, т, *J* = 6,8 Гц), 7,24-7,31 (4H, м), 7,54 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,67 (1H, д, *J* = 8,4 Гц).
58		**Способ C,** чистота составляет 97,6%, ВУ = 1,563 мин; МС рассчит.: 444,1; МС найдено: 445,2 [M + H]$^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,71-1,78 (1H, м), 2,43-2,45 (4H, м), 2,59 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,57 (4H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,69 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
59		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,055 мин; МС рассчит.: 448,1; МС найдено: 449,2 [M + H]$^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,71-1,76 (1H, м), 2,62 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,97 (2H, уш.), 4,67 (2H, с), 7,28 (1H, дд, *J* = 8,8, 4,0 Гц), 7,33-7,35 (4H, м), 7,52 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
60		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,128 мин; МС рассчит.: 462,1; МС найдено: 463,2 [M + H]$^+$.	δ: 0,89 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,74-1,78 (1H, м), 2,62 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 2,93 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 3,62 (2H, т, *J* = 8,0 Гц), 3,96 (2H, с), 7,18-7,32 (5H, м), 7,52 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).

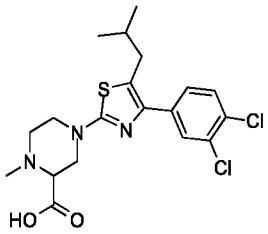
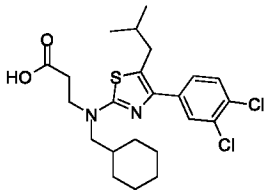
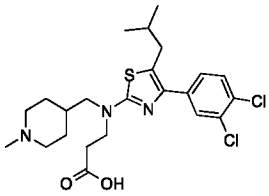
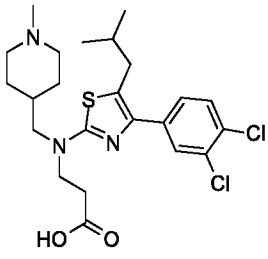
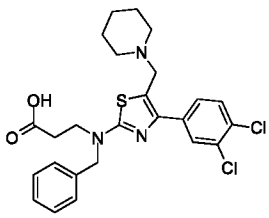
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
61		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,764 мин; МС рассчит.: 443,1; МС найдено: 444,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,90 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,74-1,81 (1Н, м), 2,43 (2Н, т, J = 6,8 Гц), 2,62 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,56-3,62 (4Н, м), 6,88 (1Н, уш.), 7,42 (1Н, уш.), 7,52 (1Н, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 7,67 (1Н, д, J = 8,0 Гц), 7,73 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
62		**Способ С,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 1,941 мин; МС рассчит.: 463,1; МС найдено: 464,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,70-1,77 (1Н, м), 2,59-2,63 (4Н, м), 3,63-3,67 (2Н, м), 4,69 (2Н, с), 7,35 (1Н, дд, J = 7,6, 4,8 Гц), 7,50 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,69-7,71 (2Н, м), 8,47 (1Н, дд, J = 8,8, 1,6 Гц), 8,53 (1Н, д, J = 1,6 Гц).
63		**Способ С,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 1,887 мин; МС рассчит.: 463,1; МС найдено: 464,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,88 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,73-1,77 (1Н, м), 2,61-2,64 (1Н, м), 3,66-3,70 (2Н, м), 4,73 (2Н, с), 7,28 (21Н, д, J = 6,0 Гц), 7,50 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 8,52 (1Н, дд, J = 4,4, 1,6 Гц),.
64		**Способ С,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 1,754 мин; МС рассчит.: 429,1; МС найдено: 430,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,72-1,76 (1Н, м), 2,60 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,57 (2Н, т, J = 6,8 Гц), 4,01 (2Н, с), 7,05 (1Н, уш.), 7,48 (1Н, дд, J = 8,4, 1,6 Гц), 7,54 (1Н, уш.), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1Н, д, J = 1,6 Гц).
65		**Способ С,** чистота составляет 98,6%, ВУ = 2,028 мин; МС рассчит.: 468,1; МС найдено: 469,1 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,72-1,77 (1Н, м), 2,58-2,64 (4Н, м), 3,57 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 4,81 (2Н, с), 6,97 (1Н, дд, J = 5,2, 3,6 Гц), 7,11 (1Н, д, J = 2,4 Гц), 7,42 (1Н, дд, J = 4,8, 1,2 Гц), 7,54 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1Н, д, J

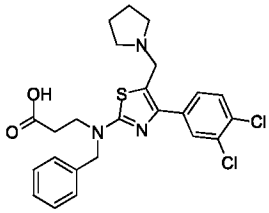
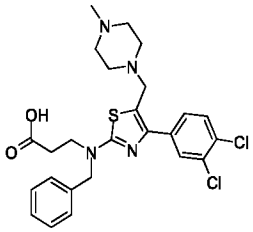
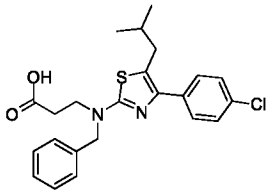
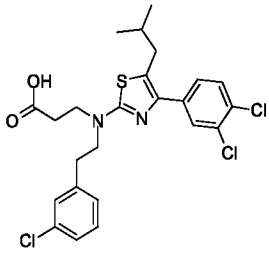
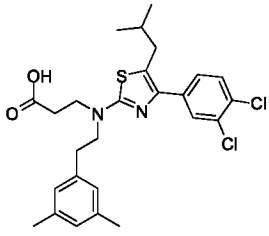
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
			= 8,4 Гц), 7,77 (1Н, д, J = 1,6 Гц), 12,33 (1Н, уш.).
66		**Способ С,** чистота составляет 98,2%, ВУ = 1,847 мин; МС рассчит.: 416,1; МС найдено: 417,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,73-1,75 (1Н, м), 2,53-2,60 (4Н, м), 3,44 (3Н, т, J = 5,6 Гц), 3,57-3,64 (4Н, м), 7,49 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1Н, д, J = 1,6 Гц).
67		**Способ С,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 1,964 мин; МС рассчит.: 430,1; МС найдено: 431,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,76 (1Н, м), 2,43-2,46 (2Н, м), 2,59 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,24 (3Н, с), 3,51-3,58 (6Н, м), 7,48 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
68		**Способ С,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 1,951 мин; МС рассчит.: 469,1; МС найдено: 469,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,77 (1Н, м), 2,30 (3Н, с), 2,60-2,63 (4Н, м), 3,69 (2Н, т, J = 6,8 Гц), 4,98 (2Н, с), 7,44 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,61 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 7,63 (1Н, д, J = 8,4 Гц).
69		**Способ С,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 2,011 мин; МС рассчит.: 456,1; МС найдено: 457,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,47-1,54 (1Н, м), 1,73-1,95 (4Н, м), 2,52-2,60 (4Н, м), 3,48-3,53 (2Н, м), 3,58-3,66 (3Н, м), 3,76 (1Н, дд, J = 14,8, 6,8 Гц), 4,06-4,13 (1Н, м), 7,49 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1Н, д, J = 1,6 Гц).
70		**Способ С,** чистота составляет 97,6%, ВУ =1,846 мин; МС рассчит.: 430,1; МС найдено: 431,2 [М +	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,78 (3Н, м), 2,48-2,54 (2Н, м), 2,59 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,40-3,43 (5Н, м), 3,58 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 7,49(1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц),

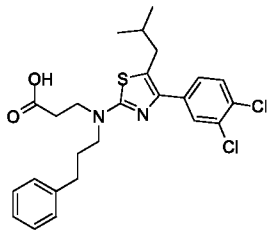
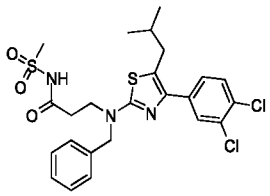
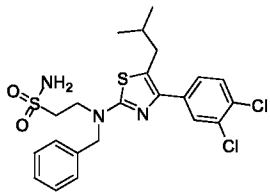
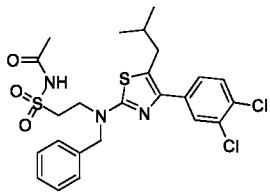
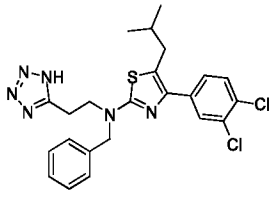
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		Н] $^+$.	7,70 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
71		**Способ С,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 1,904 мин; МС рассчит.: 457,1; МС найдено: 458,3 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4Гц), 2,13 (6Н, с), 2,23 (2Н, т, J = 6,8 Гц), 2,56-2,61 (4Н, м), 3,37 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 7,49 (1Н, дд, J = 8,4 Гц, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1Н, д, J = 2,0Гц).
72		**Способ С,** чистота составляет 97,4%, ВУ = 1,948 мин; МС рассчит.: 443,1; МС найдено: 444,3 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,78 (1Н, м), 2,18 (6Н, с), 2,57-2,61 (4Н, м), 3,47 (3Н, т, J = 6,8 Гц), 3,60 (3Н, т, J = 7,2 Гц), 7,49 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
73		**Способ С,** чистота составляет 98,9%, ВУ = 1,968 мин; МС рассчит.: 478,1; МС найдено: 479,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,70-1,77 (1Н, м), 2,60 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 3,10-3,12 (2Н, м), 3,47 (2Н, т, J = 6,4 Гц), 4,50 (2Н, с), 6,70 (2Н, д, J = 8,4 Гц), 7,09 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,51 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,72 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
74		**Способ С,** чистота составляет 95,6%, ВУ = 2,163 мин; МС рассчит.: 448,1; МС найдено: 449,3 [М + Н] $^+$.	δ: 1,20 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 2,60 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 3,23-3,28 (1Н, м), 3,63 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 4,65 (2Н, с), 7,25-7,36 (5Н, м), 7,47 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64-7,69 (2Н, м), 12,34 (1Н, уш.).
75		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,981 мин; МС рассчит.: 408,2; МС найдено: 409,4 [М + Н] $^+$.	δ: 1,20 (6Н, д, J = 3,2 Гц), 2,24 (6Н, д, J = 2,2 Гц), 2,62 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 3,23-3,28 (1Н, м), 3,63 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 4,66 (2Н, с), 7,15-7,21,(2Н,.м), 7,27-7,38 (6Н, м), 12,33 (1Н, с).

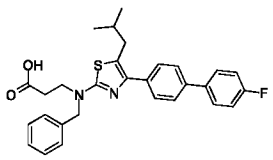
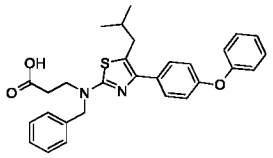
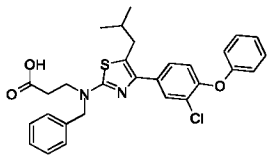
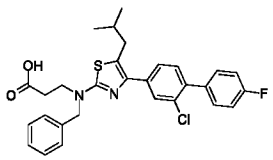
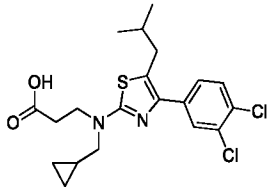
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
76		**Способ С,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 1,824 мин; МС рассчит.: 410,2; МС найдено: 411,3 [М + Н] $^+$.	δ: 1,18 (6Н, д, *J* = 6,8 Гц), 2,60 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 3,19-3,26 (1Н, м), 3,60 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 3,75 (3Н, с), 4,63 (2Н, с), 6,95 (2Н, д, *J* = 8,8 Гц), 7,24-7,36 (5Н, м), 7,41 (1Н, д, *J* = 8,8 Гц), 12,31 (1Н, уш.).
77		**Способ С,** чистота составляет 95,9%, ВУ = 1,916 мин; МС рассчит.: 416,2; МС найдено: 417,3 [М + Н] $^+$.	δ: 1,19 (6Н, д, *J* = 6,8 Гц), 2,60 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 3,24-3,30 (1Н, м), 3,62(2Н, т, *J* = 7,6 Гц), 4,64 (2Н, с), 7,26-7,36 (6Н, м), 7,41-7,50 (2Н, м), 12,31 (1Н, уш.)
78		**Способ С,** чистота составляет 99,2%, ВУ = 1,975 мин; МС рассчит.: 432,1; МС найдено: 433,2 [М + Н] $^+$.	δ: 1,19 (6 Н, д, *J* = 6,8 Гц), 2,59 (2Н, т, *J* = 7,6 Гц), 3,19-3,24 (1Н, м), 3,62 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,64 (2Н, с), 7,26-7,36 (5Н, м), 7,43-7,48 (2Н, м), 7,62 (1Н, дд, *J* = 7,6, 2,0 Гц), 12,08-12,32 (1Н, м).
79		**Способ С,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 2,039 мин; МС рассчит.: 428,1; МС найдено: 429,3 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, *J* = 3,4 Гц), 1,70-1,16 (1Н, м), 2,48 (2Н, уш.), 2,59 (2Н, д, *J* = 3,6 Гц), 3,57 (2Н, т, *J* = 6,8 Гц), 4,65 (2Н, с), 7,24-7,35 (6Н, м), 7,41 (1Н, т, *J* = 7,6 Гц), 7,47 (1Н, д, *J* = 3,8 Гц), 7,52 (1Н, с).
80		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,988мин; МС рассчит.: 458,1; МС найдено: 459,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, *J* = 3,2 Гц), 1,69-1,76 (1Н, м), 2,55-2,58 (4Н, м), 3,61 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 3,85 (3Н, с), 4,64 (2Н, с), 7,16(1Н, д, *J* = 4,4 Гц), 7,23-7,35 (5Н, м), 7,44 (1Н, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,52 (1Н, д, *J* = 1,0 Гц).

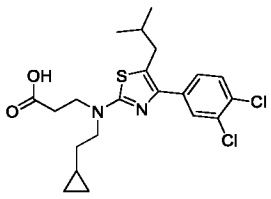
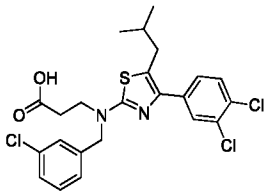
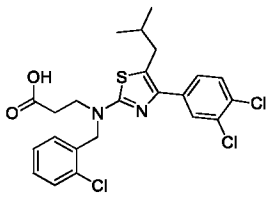
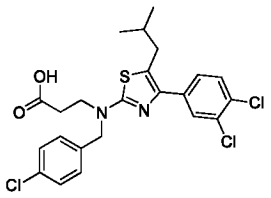
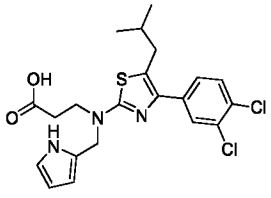
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
81		**Способ С,** чистота составляет 87,7%, ВУ = 2,043 мин; МС рассчит.: 448,1; МС найдено: 449,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, *J* = 3,2 Гц), 1,69-1,75 (1Н, м), 2,55-2,63 (4Н, м), 3,62 (2Н, т, *J* = 6,8 Гц), 4,65 (2Н, с), 7,26-7,42(7Н, м).
82		**Способ С,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 1,942 мин; МС рассчит.: 412,2; МС найдено: 413,4 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, *J* = 6,8 Гц), 1,71-1,75 (1Н, м), 2,52 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 2,61 (2Н, д, *J* = 7,2 Гц), 3,59 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,65 (2Н, с), 7,12 (1Н, тд, *J* = 8,4, 2,4 Гц), 7,23-7,36 (7Н, м), 7,41 (1Н, дд, *J* = 8,0, 6,4 Гц).
83		**Способ С,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 1,876 мин; МС рассчит.: 395,2; МС найдено: 396,4 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, *J* = 6,4 Гц), 1,70-1,75 (1Н, м), 2,58-2,62 (4Н, м), 3,63 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,66 (2Н, с), 7,24-7,36 (5Н, м), 7,42 (1Н, дд, *J* = 7,6, 4,8 Гц), 7,88-7,91 (4Н, м), 8,49 (1Н, дд, *J* = 8,8, 1,6 Гц), 8,72 (1Н, д, *J* = 1,6 Гц).
84		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,666 мин; МС рассчит.: 395,2; МС найдено: 396,4 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, *J* = 6,4 Гц), 1,72-1,79 (1Н, м), 2,60 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 2,68 (2Н, д, *J* = 7,2 Гц), 3,64 (2Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,66 (2Н, с), 7,24-7,36 (5Н, м), 7,52 (2Н, дд, *J* = 4,8, 1,6 Гц), 8,57 (2Н, дд, *J* = 4,8, 1,6 Гц).
85		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,858 мин; МС рассчит.: 433,1; МС найдено: 434,4 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, *J* = 6,4 Гц), 1,73-1,77 (1Н, м), 2,61 (2Н, д, *J* = 6,8 Гц), 3,60 (2 Н, т, *J* = 7,2 Гц), 4,66 (2 Н, с), 6,43 (1Н, д, *J* = 2,0 Гц), 7,24-7,38 (8Н, м), 7,63 (1Н, с), 11,10 (1Н, уш.).

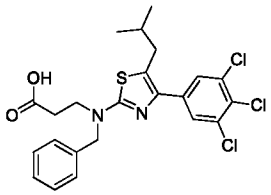
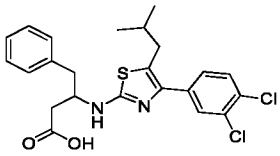
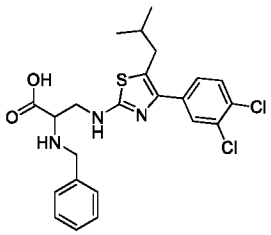
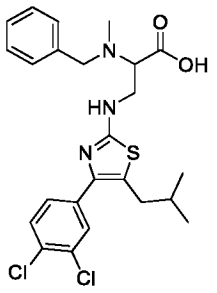
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
86		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,886 мин; МС рассчит.: 427,1; МС найдено: 428,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,73-1,76 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,62 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,00-3,05 (2H, м), 3,29-3,36 (2H, м), 3,52-3,55 (2H, м), 3,70-3,74 (1H, м), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
87		**Способ C,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 2,294 мин; МС рассчит.: 468,1; МС найдено: 469,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 0,91-0,93 (2H, м), 1,12-1,19 (3H, м), 1,61-1,67 (5H, м), 1,73 (2H, дд, *J* = 9,2, 6,8 Гц), 2,55-2,60 (4H, м), 3,18 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,60 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,48 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
88		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,821 мин; МС рассчит.: 483,1; МС найдено: 484,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,96-1,22 (2H, м), 1,54-1,56 (2H, м), 1,71-1,74 (2H, м), 1,84-1,86 (2H, м), 2,15 (3H, с), 2,57-2,61 (4H, м), 2,75-2,78 (2H, м), 3,61 (3H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, *J* = 2,0 Гц)
89		**Способ B**, чистота составляет 96,9%, ВУ = 1,688 мин; МС рассчит.: 463,1; МС найдено: 464,0 [M + H] $^+$.	δ: 2,17 (6H, с), 2,60 (1H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,45 (2H, с), 3,65 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,66 (2H, с), 7,26-7,36 (5H, м), 7,58-7,66 (2H, м), 7,87 (1H, т, *J* = 2,0 Гц).
90		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,107 мин; МС рассчит.: 418,1; МС найдено: 419,2 [M +	δ: 1,37-1,38 (2H, м), 1,47-1,50 (3H, м), 2,32-2,38 (4H, м), 2,62 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 3,48 (2H, с), 3,66 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,68 (2H, с), 7,28-7,38 (5H, м), 7,61-7,68 (2H, м), 7,99 (1H, т, *J* = 2,0

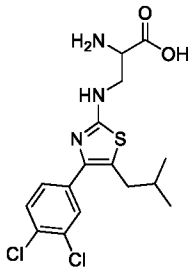
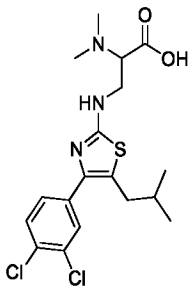
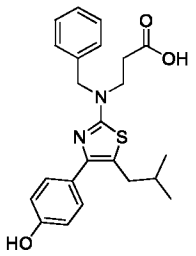
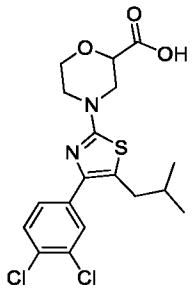
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		Н] $^+$.	Гц).
91		**Способ В**, чистота составляет 97,3%, ВУ = 1,728 мин; МС рассчит.: 489,1; МС найдено: 490,1 [М + Н] $^+$.	δ: 1,81-1,91 (4Н, м), 2,67 (2Н, т, J = 4,0 Гц), 2,89-2,92 (2Н, м), 3,63-3,72 (4Н, м), 4,46-4,48 (2Н, м), 4,73 (2Н, с), 7,28-7,40(5Н, м), 7,57-7,61 (1Н, м), 7,71-7,73 (1Н, м), 7,83 (1Н, с).
92		**Способ В**, чистота составляет 95,8%, ВУ = 1,710 мин; МС рассчит.: 418,1; МС найдено: 419,1 [М + Н] $^+$.	δ: 2,13 (3Н, с), 2,24-2,34 (8Н, м), 2,60 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 3,50 (2Н, с), 3,64 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 4,66 (2Н, с), 7,24-7,36 (5Н, м), 7,59-7,66 (2Н, м), 7,96 (1Н, т, J = 2,0 Гц).
93		**Способ С,** чистота составляет 93,9%, ВУ = 2,045 мин; МС рассчит.: 428,1; МС найдено: 429,3 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, J = 3,4 Гц), 1,68-1,78 (1Н, м), 2,41-2,45 (2Н,м), 2,58 (2Н, д, J = 3,6 Гц), 3,55 (2Н, т, J = 7,6 Гц), 4,66 (2Н, с), 7,24-7,34 (5Н, м), 7,43 (2Н, д, J = 4,2 Гц), 7,53 (2Н, д, J = 4,2 Гц).
94		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,237 мин; МС рассчит.: 510,1; МС найдено: 511,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,89 (6Н, д, J = 3,2 Гц), 1,72-1,82 (1Н, м), 2,58 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 2,62 (2Н, д, J = 3,6 Гц), 2,93 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 4,57-3,64 (4Н, м), 7,22-7,36 (4Н, м), 7,52 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,67 (1Н, д, J = 4,2 Гц), 7,74 (1Н, д, J = 1,0 Гц).
95		**Способ С,** чистота составляет 97,2%, ВУ = 2,317 мин; МС рассчит.: 504,1; МС найдено: 505,1 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,74-1,77 (1Н, м), 2,20 (6Н, с), 2,60 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 2,77-2,81 (2Н, м), 3,29-3,31 (2Н, м), 3,53-3,56 (4Н, м), 6,80-6,84 (3Н, м), 7,50 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,74 (1Н, д, J

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
			= 2,0 Гц).
96		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,265 мин; МС рассчит.: 490,1; МС найдено: 491,1 [М + Н] $^+$.	δ: 0,87 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,75 (1Н, м), 1,88-1,92 (2Н, м), 2,56-2,60 (6Н, м), 3,35-3,39 (2Н, м), 3,60 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 7,16-7,28 (5Н, м), 7,48 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
97		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,165 мин; МС рассчит.: 539,1; МС найдено: 540,2 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,70-1,75 (1Н, м), 2,59-2,67 (4Н, м), 3,11 (3Н, с), 3,66 (2Н, т, J = 6,8 Гц), 4,63 (2Н, с), 7,26-7,36 (5Н, м), 7,51 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,72 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 11,80 (1Н, уш.).
98		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,235 мин; МС рассчит.: 407,1; МС найдено: 408,1 [М + Н] $^+$.	δ: 0,86 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,75 (1Н, м), 2,61 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 3,34 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 3,80-3,84 (2Н, м), 4,65 (2Н, с), 6,97 (2Н, с), 7,26-7,38 (5Н, м), 7,52 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,74 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
99		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,273 мин; МС рассчит.: 539,1; МС найдено: 540,0 [М + Н] $^+$.	δ: 0,85 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,70-1,74 (1Н, м), 1,89 (3Н, с), 2,61 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,76-3,80 (4Н, м), 4,63 (2Н, с), 7,27-7,38 (5Н, м), 7,51 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,74 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 11,73 (1Н, уш.).
100		**Способ С,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 2,132 мин; МС рассчит.: 486,1; МС	δ: 0,86 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,71-1,75 (1Н, м), 2,61 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 3,28 (2Н, т, J = 7,2 Гц), 3,88 (2Н, т, J = 6,8 Гц), 4,62 (2Н, с), 7,26-7,37 (5Н, м),

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		найдено: 487,3 [M + H] $^+$.	7,51 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 2,0 Гц).
101		**Способ C,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 2,139 мин; МС рассчит.: 488,2; МС найдено: 489,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 3,2 Гц), 1,74-1,84 (1H, м), 2,61-2,68 (4H, м), 3,65 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,68 (2H, с), 7,28-7,38 (7H, м), 7,62-7,77 (6H, м), 12,32 (1H, уш.).
102		**Способ C,** чистота составляет 90,0 %, ВУ = 2,129 мин; МС рассчит.: 486,1; МС найдено: 487,4 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (3 H, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,75 (1H, м), 2,60 (4H, т, J = 7,2 Гц), 3,62 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,64 (2H, с), 7,00-7,03 (1H, м), 7,14 (1H, т, J = 7,2 Гц), 7,26-7,41 (7H, м), 7,52 (1H, д, J = 8,4 Гц), 12,33 (1H, уш.).
103		**Способ C,** чистота составляет 99,8 %, ВУ = 2,174 мин; МС рассчит.: 520,1; МС найдено: 521,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (3H, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,76 (1H, м), 2,60 (4H, т, J = 7,2 Гц), 3,62 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,65 (2H, с), 6,98 (1H, д, J = 7,6 Гц), 7,07-7,15 (2H, м), 77,24-7,40 (7H, м), 7,49 (1H, дд, J = 8,4, 2,4 Гц), 7,68 (1H, с).
104		**Способ C,** чистота составляет 97,2%, ВУ = 2,288 мин; МС рассчит.: 522,2; МС найдено: 523,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85-0,90 (6H, м), 1,71-1,81 (1H, м), 2,57-2,66 (4H, м), 3,60- 3,66 (2H, м), 4,64-4,66 (2H, м), 7,23-7,36 (7H, м), 7,42-7,67 (5H, м), 12,38 (1H, уш.).
105		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,068 мин; МС рассчит.: 427,1; МС найдено: 427,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,27-0,31 (2H, м), 0,47-0,50 (2H, м), 0,89 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,01-1,11 (1H, м), 1,75-1,79 (1H, м), 2,53-2,57 (2H, м), 2,61 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,26-3,28 (2H, м), 3,66 (2H, т, J = 6,8 Гц), 7,51 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
			= 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, J = 2,0 Гц).
106		**Способ C,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 2,074 мин; МС рассчит.: 440,1; МС найдено: 441,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,03-0,07 (2H, м), 0,37-0,42 (2H, м), 0,63-0,66 (1H, м), 0,87 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,45-1,50 (2H, м), 1,73-1,77 (1H, м), 2,55 (2H, т, J = 6,8 Гц), 2,60 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,42 (2H, т, J = 7,2 Гц), 3,60 (2H, т, J = 6,8 Гц), 7,49 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J = 2,0 Гц).
107		**Способ C,** чистота составляет 99,4 %, ВУ = 2,162мин; МС рассчит.: 496,1; МС найдено: 497,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6 H, д, J = 6,8 Гц),1,70-1,77 (1H, м), 2,60-2,66 (4H, м), 3,69 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,73(2H, с), 7,24-7,34 (3H, м), 7,46-7,50 (2H, м), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1H, д, J = 2,0 Гц).
108		**Способ C,** чистота составляет100 %, ВУ = 2,177 мин; МС рассчит.: 496,1; МС найдено: 497,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,8 Гц),1,71-1,74 (1H, м), 2,59-2,65 (4H, м), 3,69 (2H, т, J = 6,8 Гц), 4,72 (2H, с), 7,23-7,32 (3H, м), 7,45-7,50 (2H, м), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1H, д, J = 2,0 Гц).
109		**Способ C,** чистота составляет 93,2%, ВУ = 2,199 мин; МС рассчит.: 496,1; МС найдено: 497,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,76 (1H, м), 2,59-2,62 (4H, м), 3,63 (2H, т, J = 6,8 Гц), 4,65 (2H, с), 7,31 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,40 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,50 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J = 2,0 Гц), 12,34 (1H, уш.).
110		**Способ C,** чистота составляет 98,9%, ВУ = 2,031 мин; МС рассчит.: 451,1; МС	δ: 0,89 (6H, д, J = 7,2 Гц), 1,73-1,80 (1H, м), 2,45-2,50 (2H, м), 2,62 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,58 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,52 (2H, с), 5,94 (1H, дд, J = 5,6, 2,0

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
		найдено: 452,2 [M + H] $^+$.	Гц), 6,00 (1H, с), 6,68 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,53 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,67 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,75 (1H, д, J = 2,0 Гц), 10,89 (1H, уш.).
111		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,219 мин; МС рассчит.: 496,1; МС найдено: 497,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 3,2 Гц), 1,69-1,77 (1H, м), 2,56-2,65 (4H, м), 3,63 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,65 (2H, с), 7,24-7,36 (5H, м), 7,71 (2H, с).
112		**Способ C,** чистота составляет 100 %, ВУ = 2,060 мин; МС рассчит.: 462,1; МС найдено: 463,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, кв, J = 4,8 Гц), 1,70-1,73 (1H, м), 2,39-2,47 (2H, м), 2,56 (2H, т, J = 6,8 Гц), 2,77-2,91 (2H, м), 4,10-4,13 (1H, м), 7,15-7,28 (5H, м), 7,47 (1H, д, J = 8,4, 2,4 Гц), 7,59-7,65 (2H, м), 7,69 (1H, д, J = 2,0 Гц).
113		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,116 мин; МС рассчит.: 477,1; МС найдено: 478,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, дд, J = 6,4, 4,8 Гц), 1,68-1,75 (1H, м), 2,57 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,46-3,55 (3H, м), 3,82 (2H, д, J = 13,2 Гц), 3,95 (1H, д, J = 13,2 Гц), 7,21-7,29 (5H, м), 7,44 (1H, дд, J = 8,4, 1,6 Гц), 7,60 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,66 (1H, д, J = 1,6 Гц).
114		**Способ C,** чистота составляет 99,7%, ВУ = 2,159 мин; МС рассчит.: 491,1; МС найдено: 492,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,74 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,57 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,43-3,66 (5H, м), 3,77 (1H, д, J = 13,6 Гц), 7,15-7,22 (3H, м), 7,27 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,42 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,48-7,50 (1H, м), 7,60-7,62 (2H, м).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)
115		**Способ C,** чистота составляет 91,1%, ВУ = 1,889 мин; МС рассчит.: 387,1; МС найдено: 388,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, дд, *J* = 6,4, 1,6 Гц), 1,71-1,74 (1H, м), 2,58 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,41-3,45 (2H, м), 3,61-3,66 (1H, м), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
116		**Способ C,** чистота составляет 96,6%, ВУ = 2,048 мин; МС рассчит.: 415,1; МС найдено: 416,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,70-1,77 (1H, м), 2,46 (6H, с), 2,59 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,45-3,52 (2H, м), 3,59-3,66 (1H, м), 7,50 (2H, дд, *J* = 8,4, 4,4 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
117		**Способ C,** чистота составляет 91,7%, ВУ = 1,765 мин; МС рассчит.: 410,2; МС найдено: 411,4 [M + H] $^+$	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,72-1,75 (1H, м), 2,53-2,57 (2H, м), 3,55-3,59 (4H, м), 4,66 (2H, с), 6,77 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,26-7,36 (7H, м).
118		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,903 мин; МС рассчит.: 415,2; МС найдено: 416,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,71-1,81 (1H, м), 2,64 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,09-3,15 (2H, м), 3,48-3,58 (2H, м), 3,76 (1H, дд, *J* = 12,4, 6,4 Гц), 3,92-3,95 (2H, м), 7,50 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,8 Гц), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).

Пример 3. Синтез соединений I-119 – I-198

Схема 1: Путь для соединений c, 115, 159, 161, 217, 218, 220

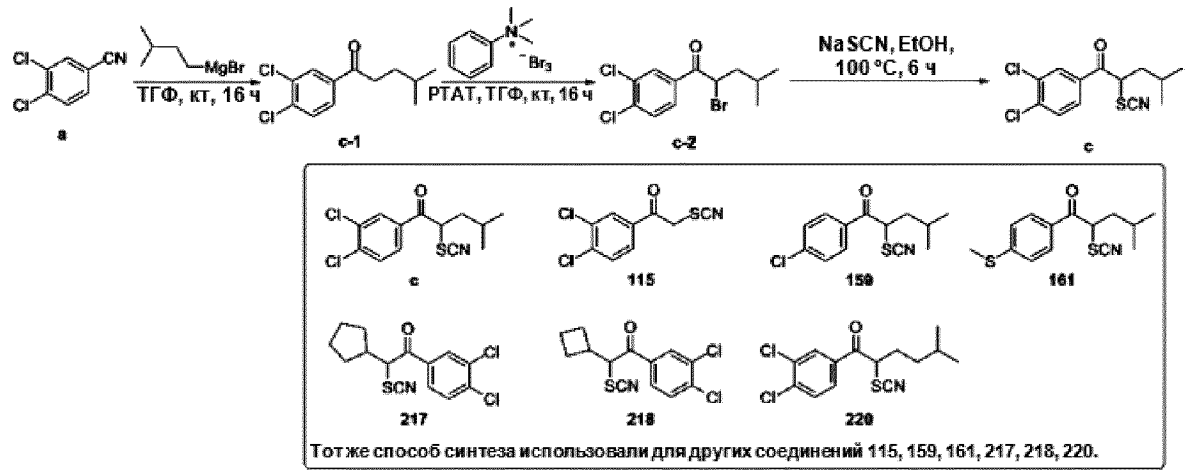


Схема 2: Путь для соединения 219

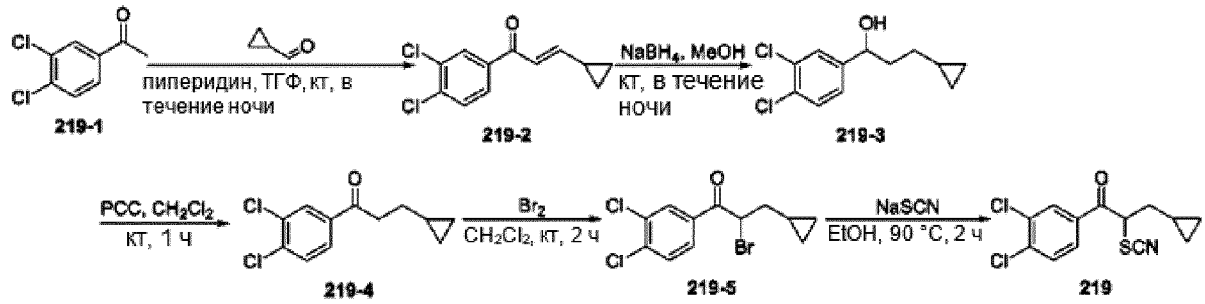


Схема 3: Путь для соединений b-157

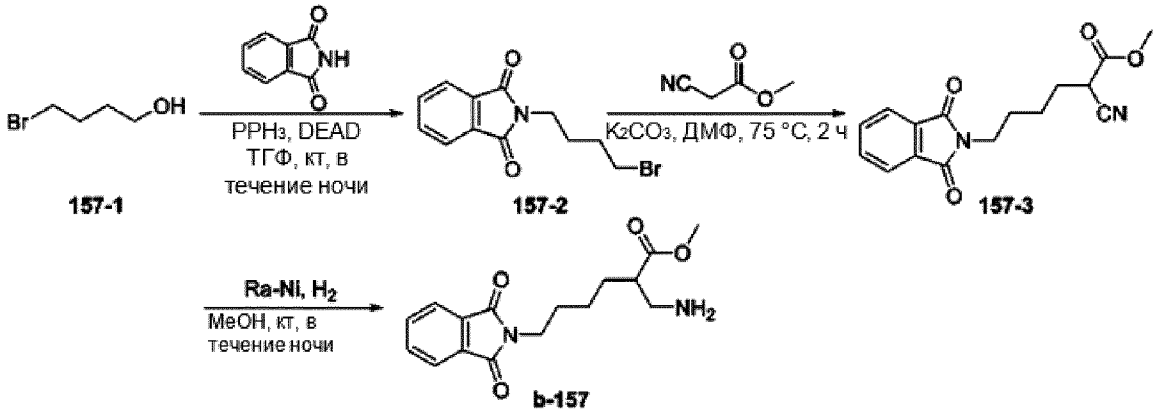


Схема 4: Путь для соединений b-184~b-187

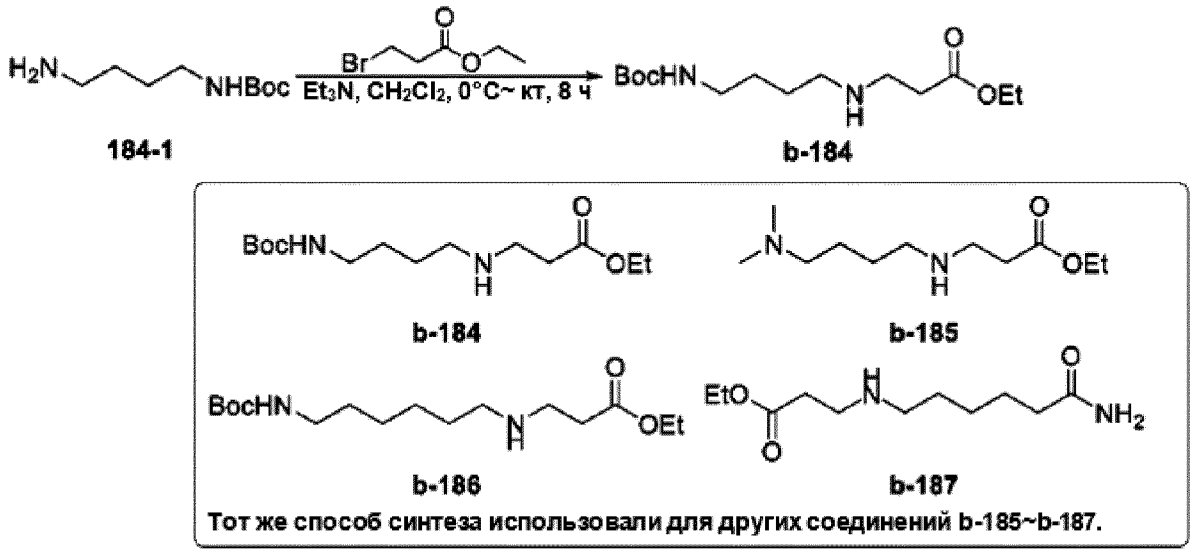


Схема 5: Путь для соединений 1, b-188~b-196, b-198~b-201, b-203~b-205, b-211, b-212, b-214, b-215, s-1

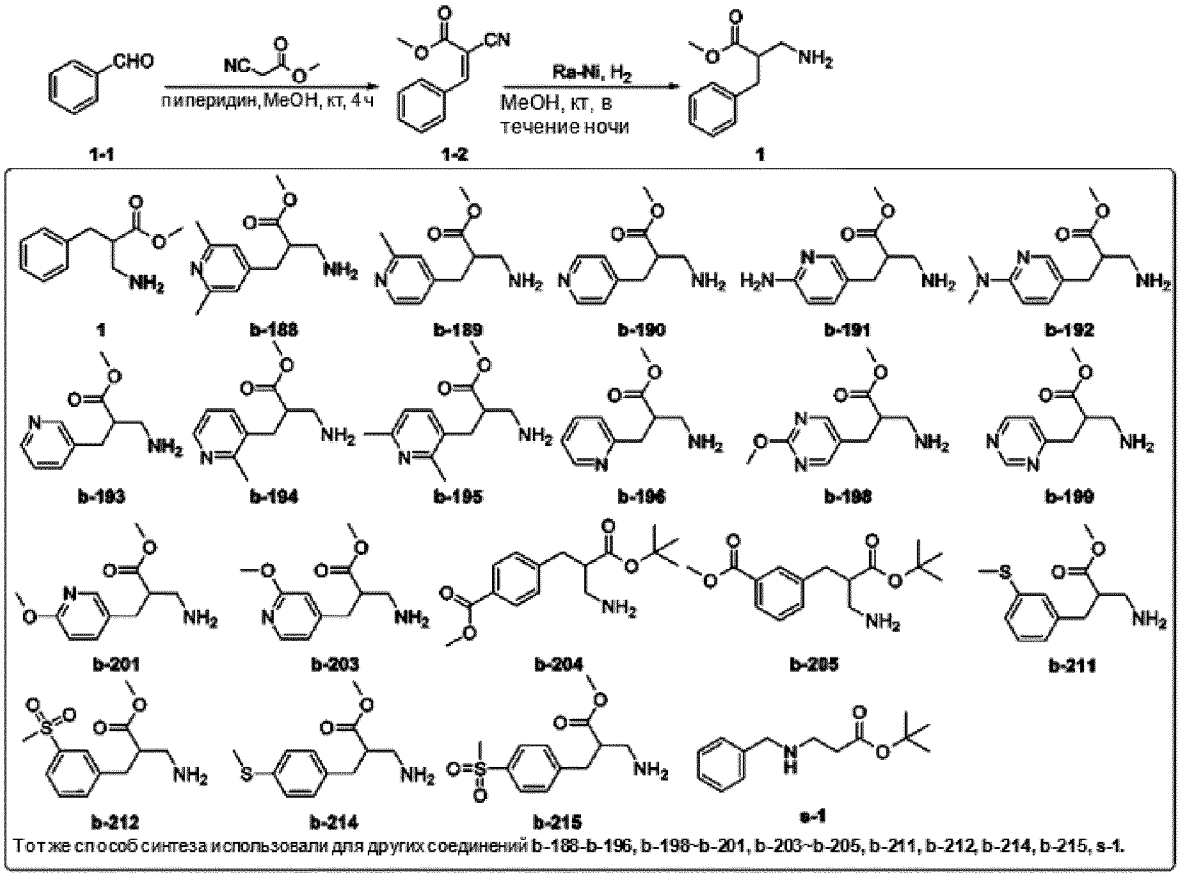


Схема 6: Путь для соединения b-208

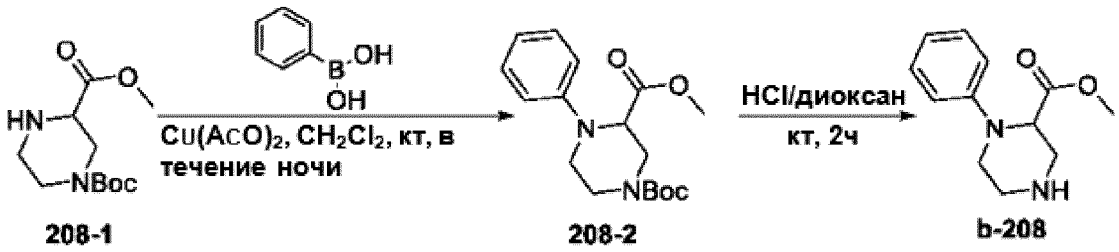


Схема 7: Путь для соединений b-213, b-216

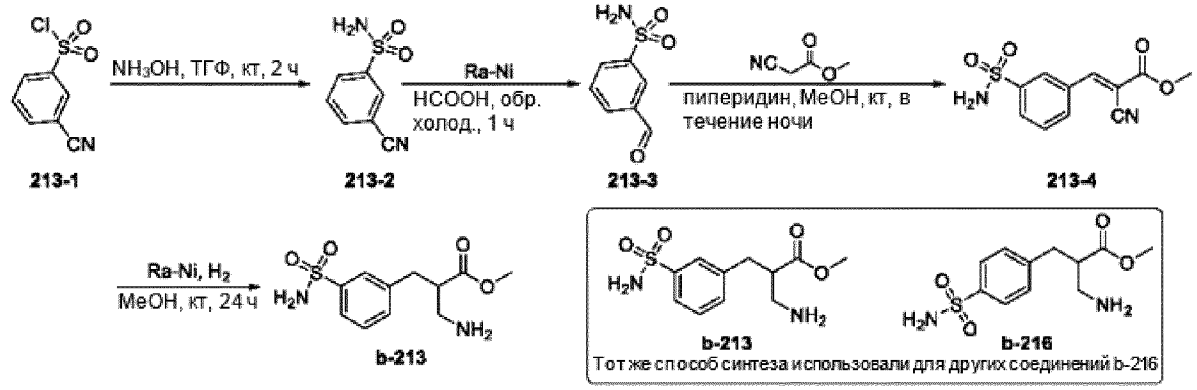


Схема 8: Путь для соединений b-229

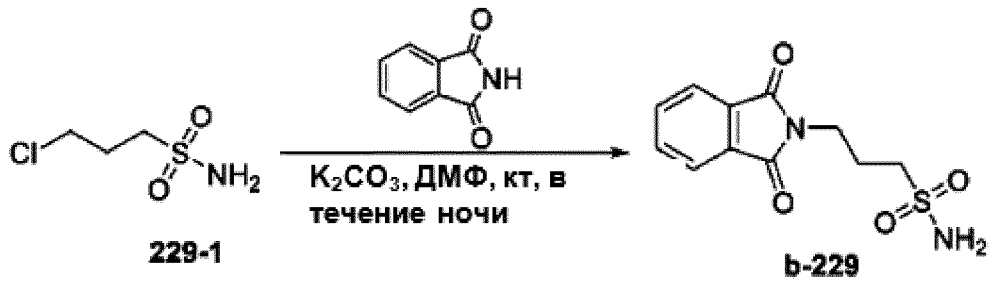


Схема 9: Путь для соединения b-233

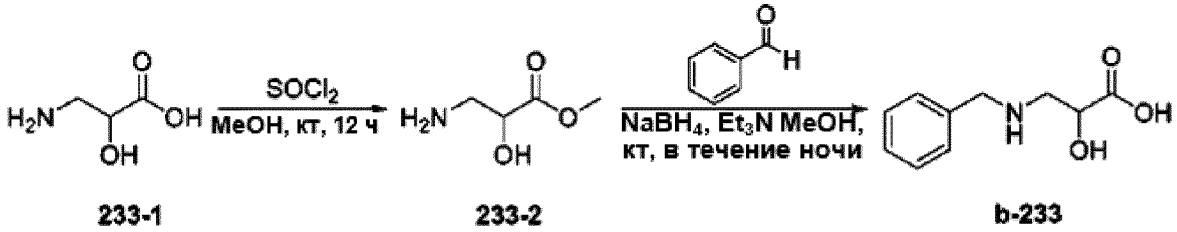
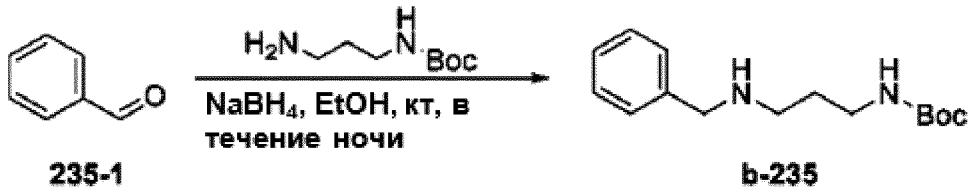
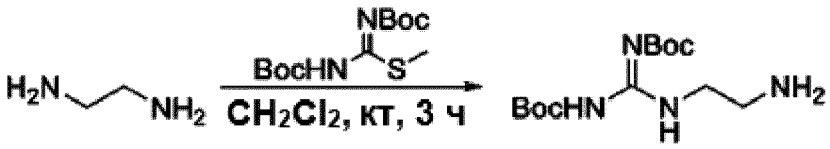


Схема 10: Путь для соединения b-235



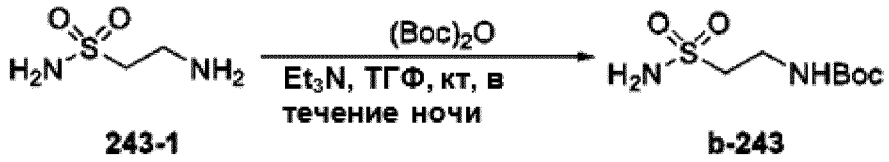
235-1 b-235

Схема 11: Путь для соединения b-242



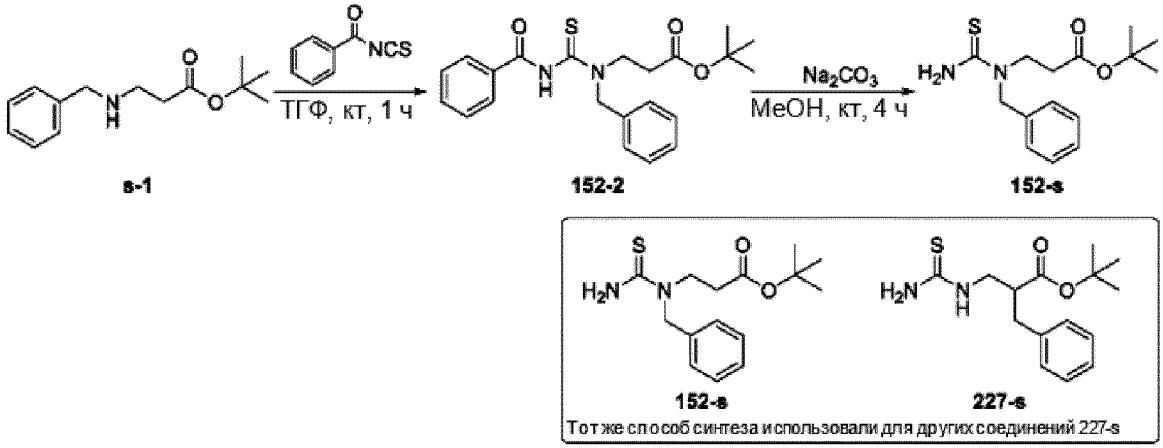
242-1 b-242

Схема 12: Путь для соединения b-243



243-1 b-243

Схема 13: Путь для соединений 152-s, 227-s



s-1 152-2 152-s

152-s 227-s

Схема 14: Путь для соединения 178-s

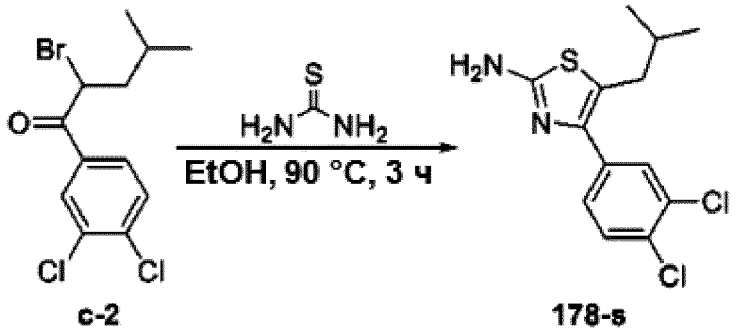


Схема 15: Путь для соединения 224-s

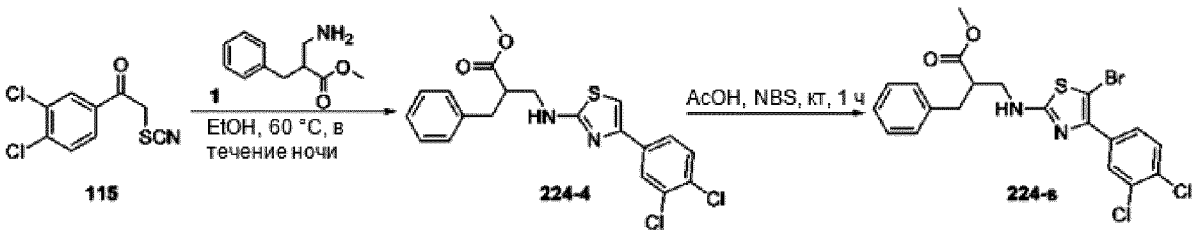
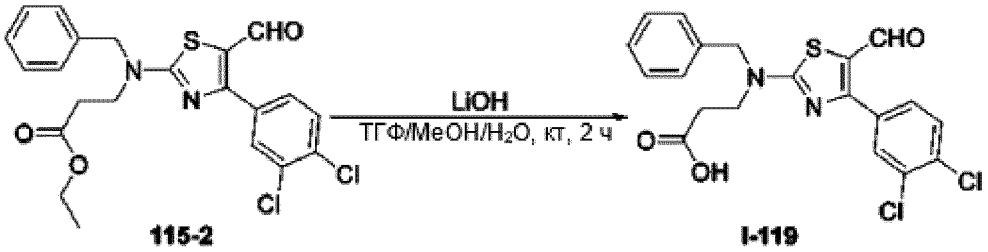
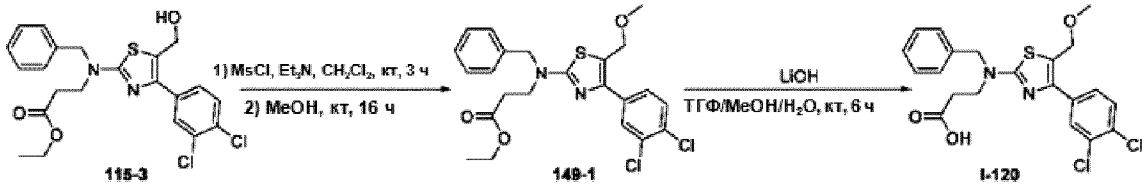


Схема 16: Путь для соединения I-119



5

Схема 17: Путь для соединений I-120 – I-122, I-130



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-121, I-122, I-130

Схема 18: Путь для соединения I-123

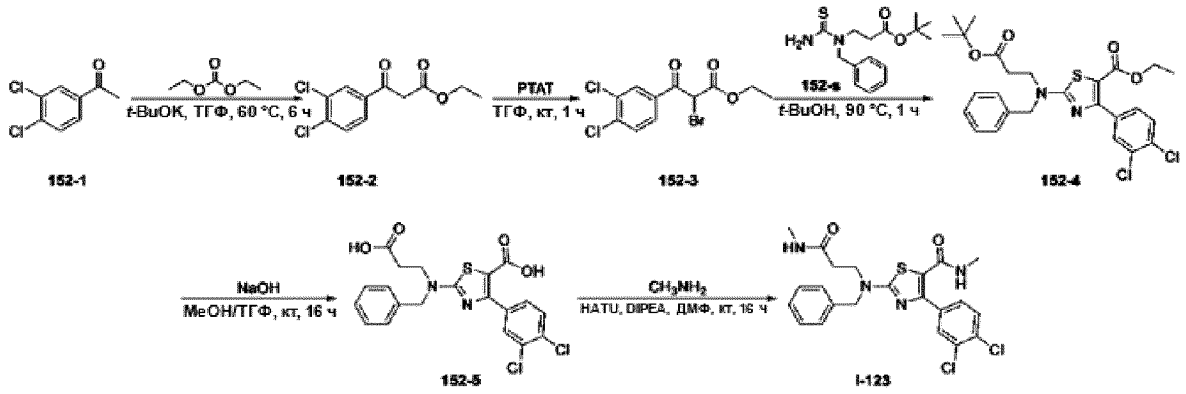


Схема 19: Путь для соединения I-124

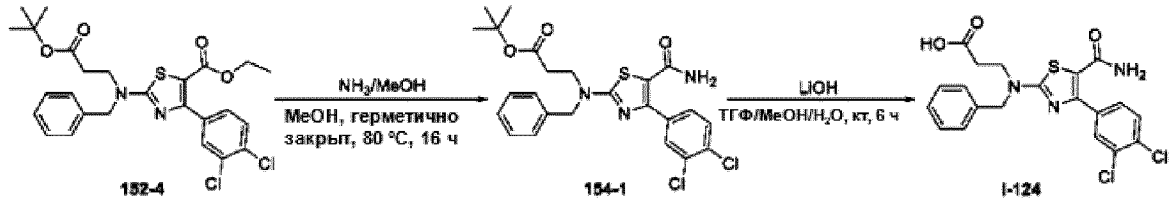
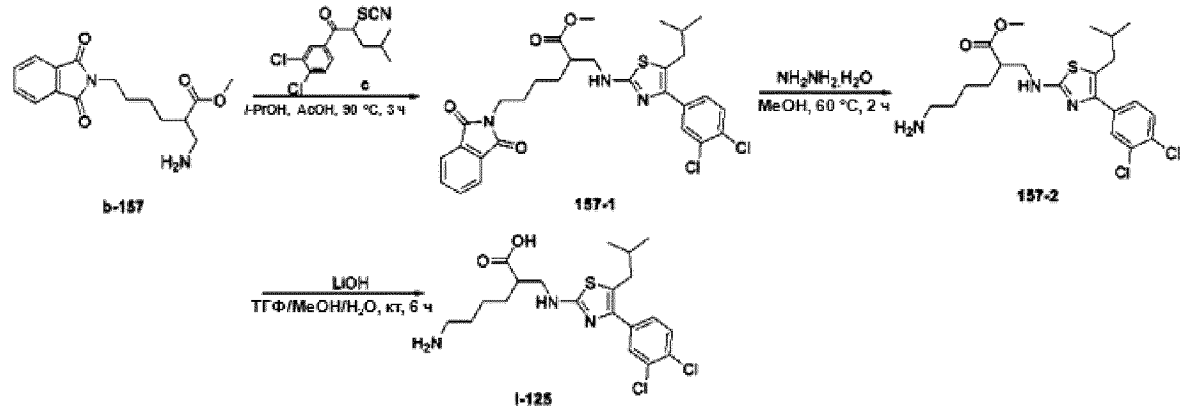
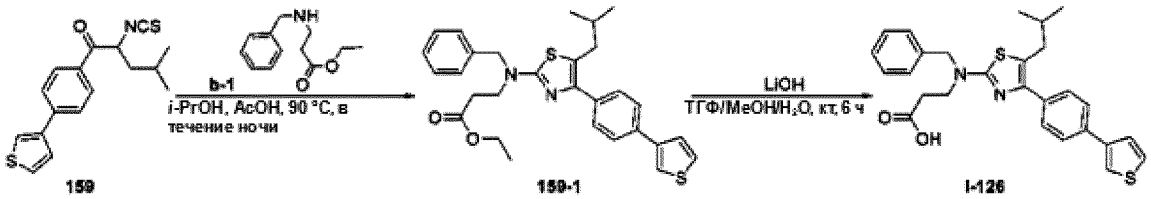


Схема 20: Путь для соединения I-125



5

Схема 21: Путь для соединений I-126, I-127, I-150 – I-158, I-160, I-163, I-165, I-170, I-171 – I-180



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-127, I-150 - I-158, I-160, I-163, I-165, I-170.

Схема 22: Путь для соединения I-128

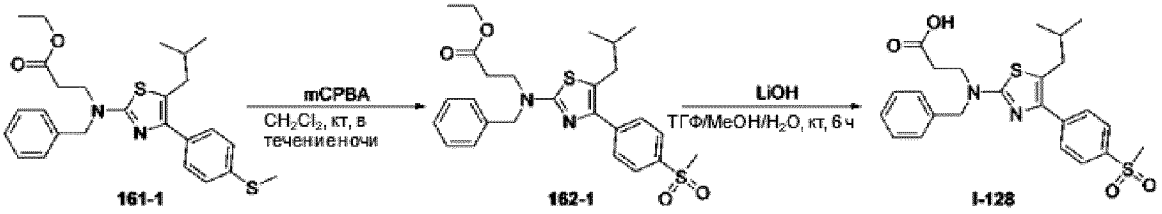


Схема 23: Путь для соединения I-129

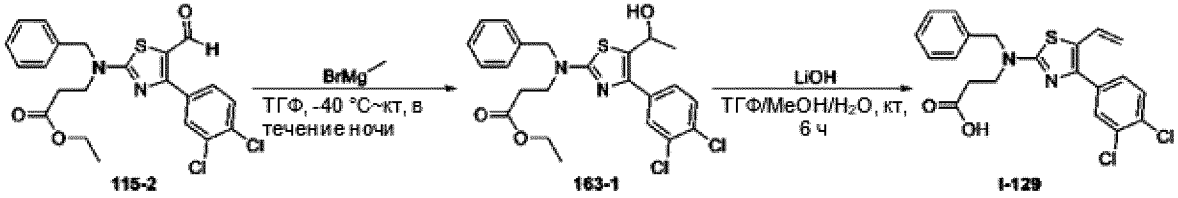
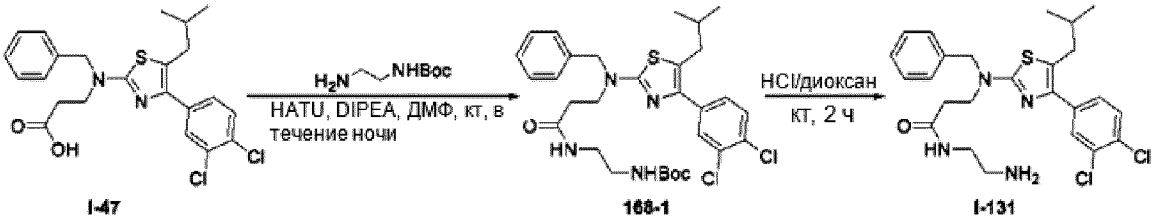
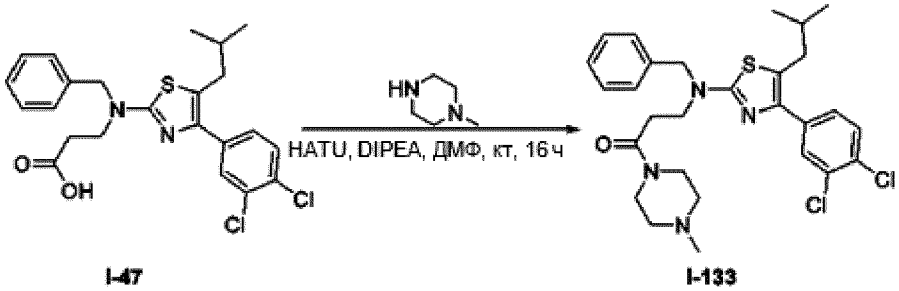


Схема 24: Путь для соединений I-131, I-132, I-134, I-135, I-192



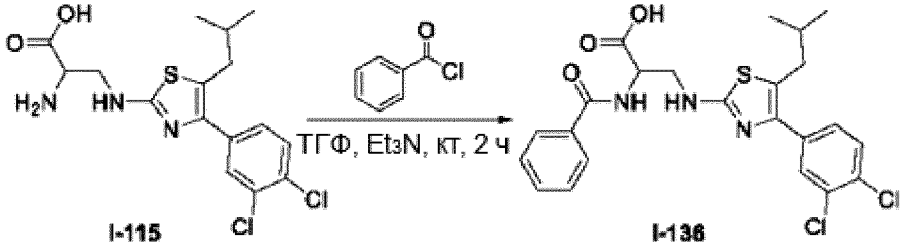
Тот же способ синтеза использовали для других соединений **I-132, I-134, I-135, I-192.**

Схема 25: Путь для соединений I-133, I-189, I-193 – I-195



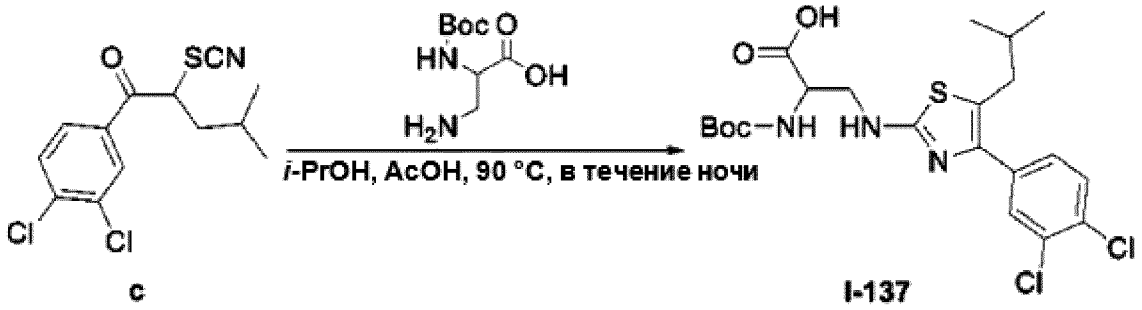
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-189, I-193 - I-195.

Схема 26: Путь для соединений I-136, I-140



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-140.

Схема 27: Путь для соединения I-137, I-190



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-190.

Схема 28: Путь для соединения I-138

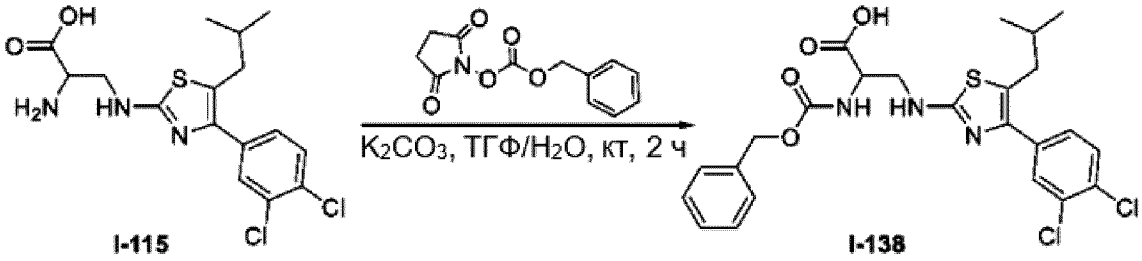


Схема 29: Путь для соединения I-139

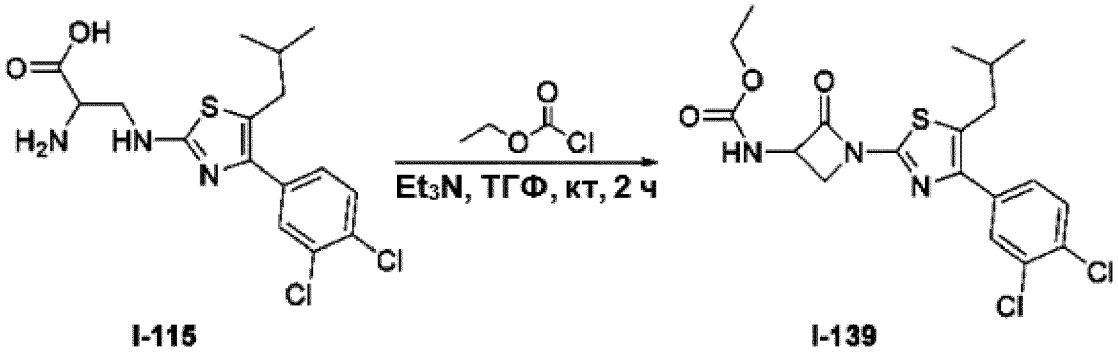


Схема 30: Путь для соединения I-141

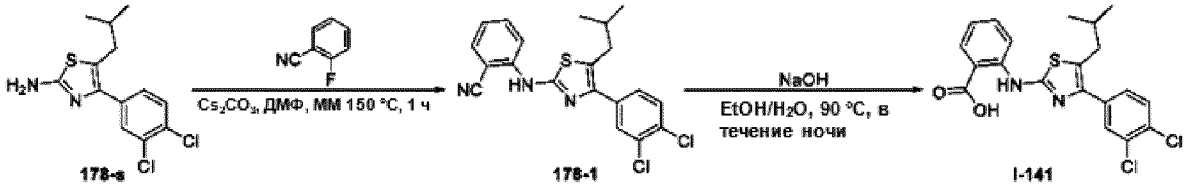


Схема 31: Путь для соединения I-142

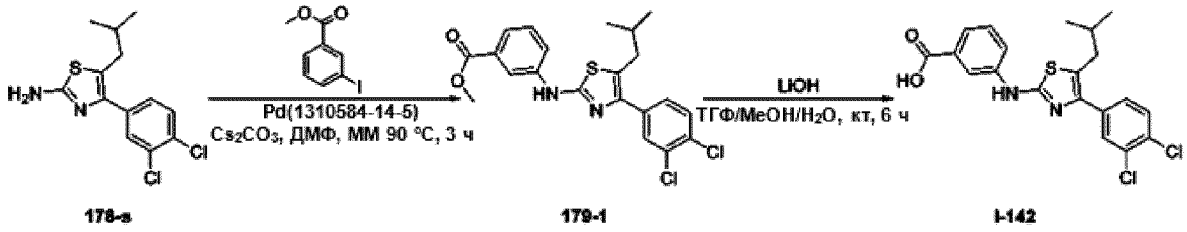
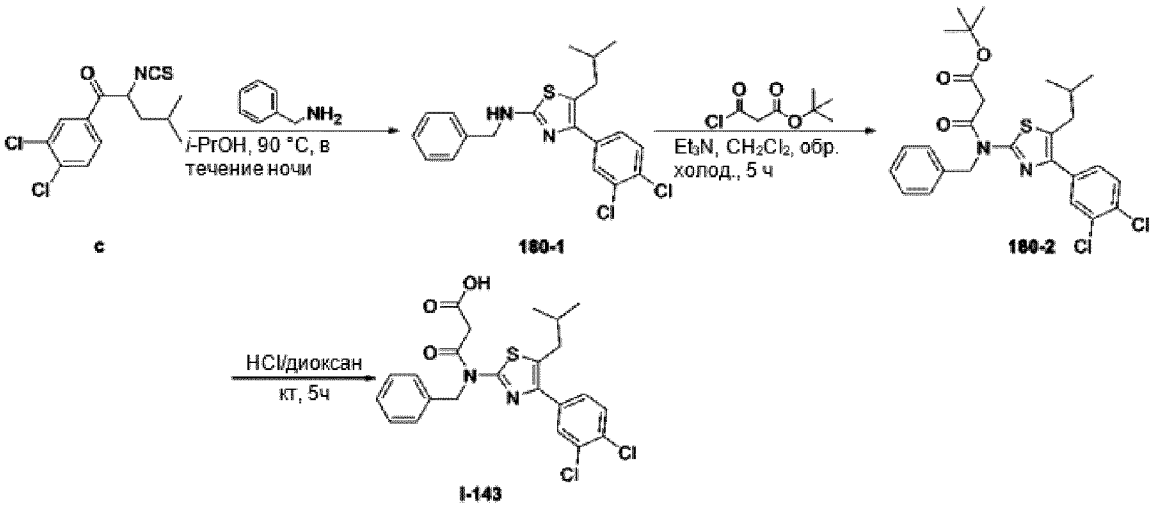
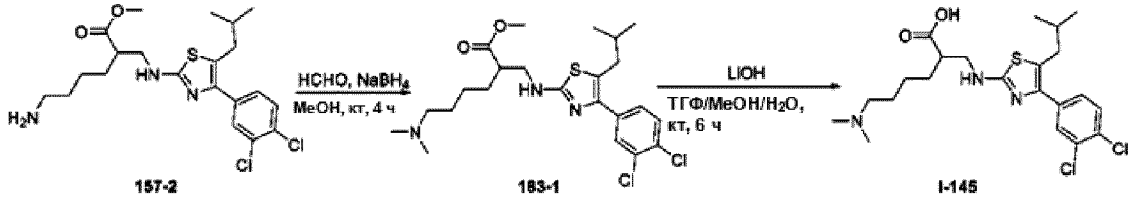


Схема 32: Путь для соединений I-143, I-144



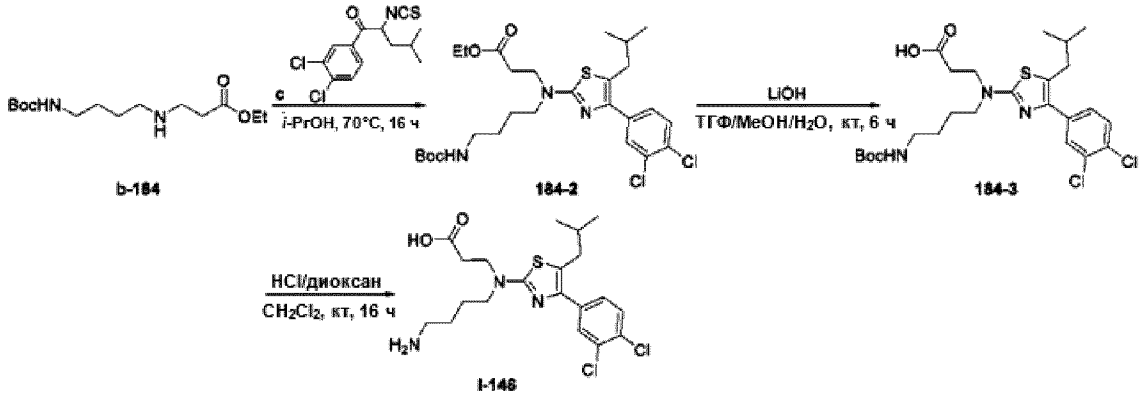
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-144

Схема 33: Путь для соединения I-145



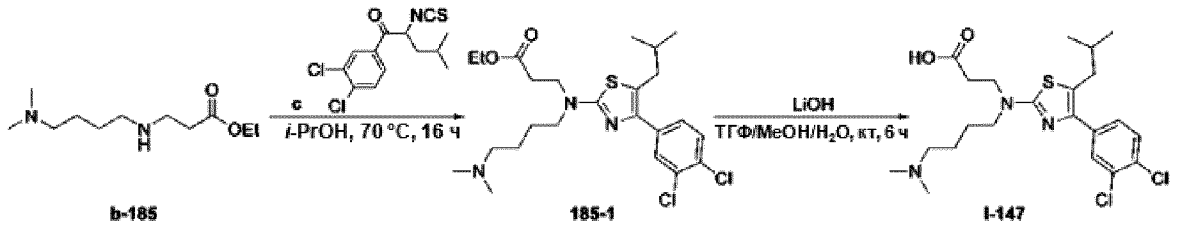
5

Схема 34: Путь для соединений I-146, I-148



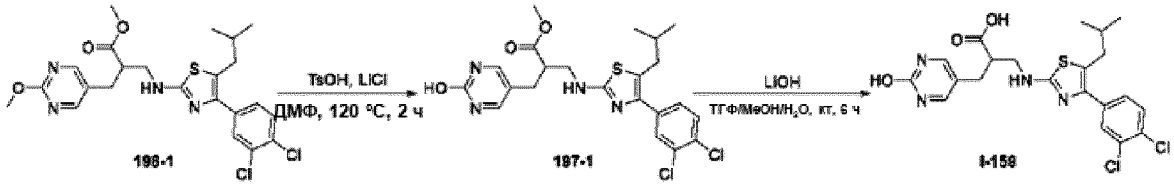
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-148.

Схема 35: Путь для соединений I-147, I-149



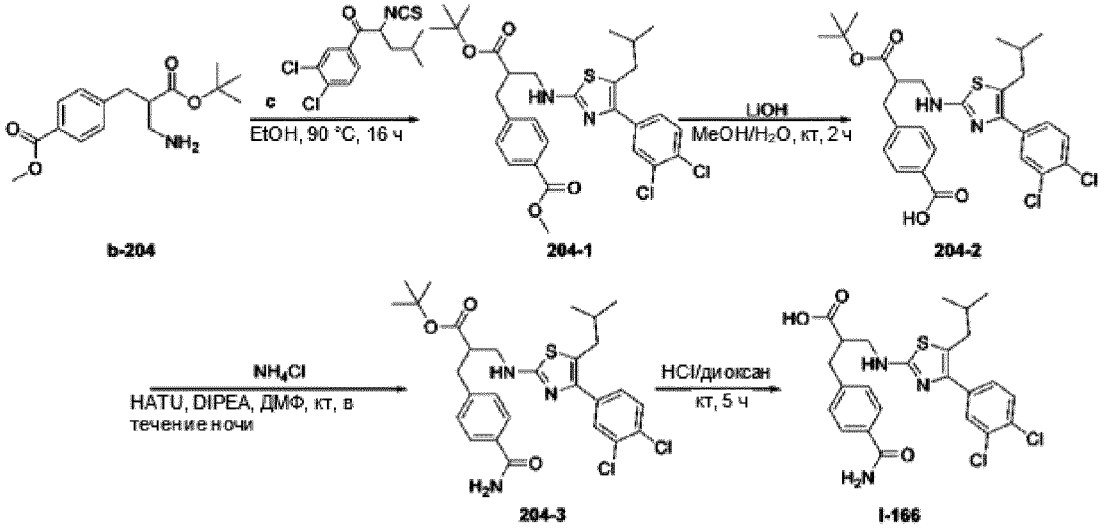
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-149

Схема 36: Путь для соединений I-159, I-162, I-164



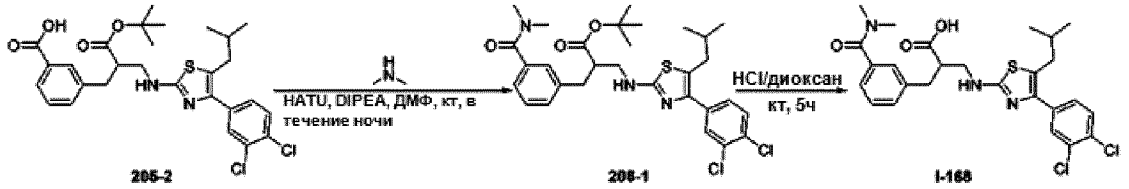
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-162, I-164.

Схема 37: Путь для соединений I-166 – I-167



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-167

Схема 38: Путь для соединений I-168 – I-169



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-169

Схема 39: Путь для соединения I-181

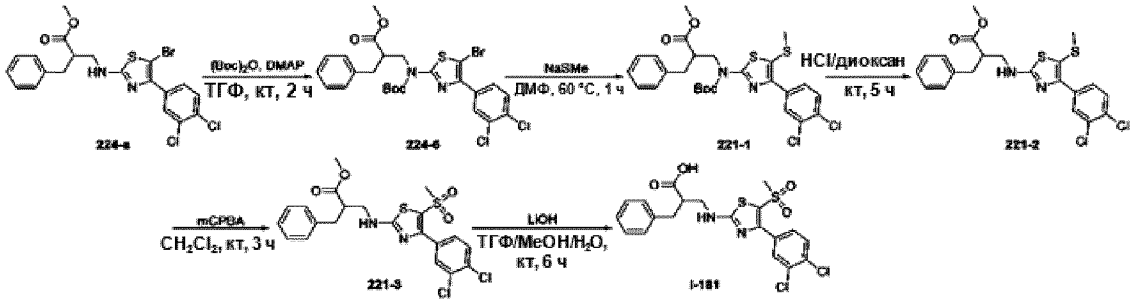


Схема 40: Путь для соединений I-182, I-183

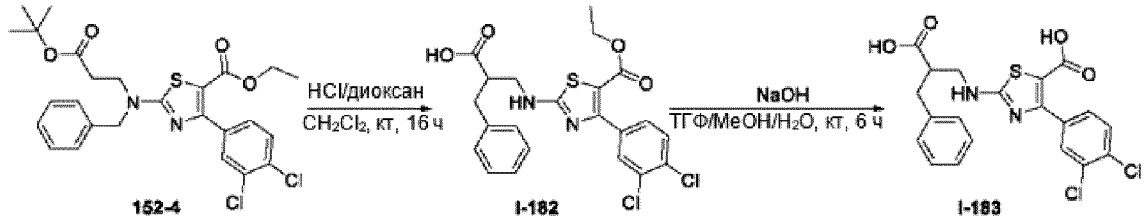


Схема 41: Путь для соединения I-184

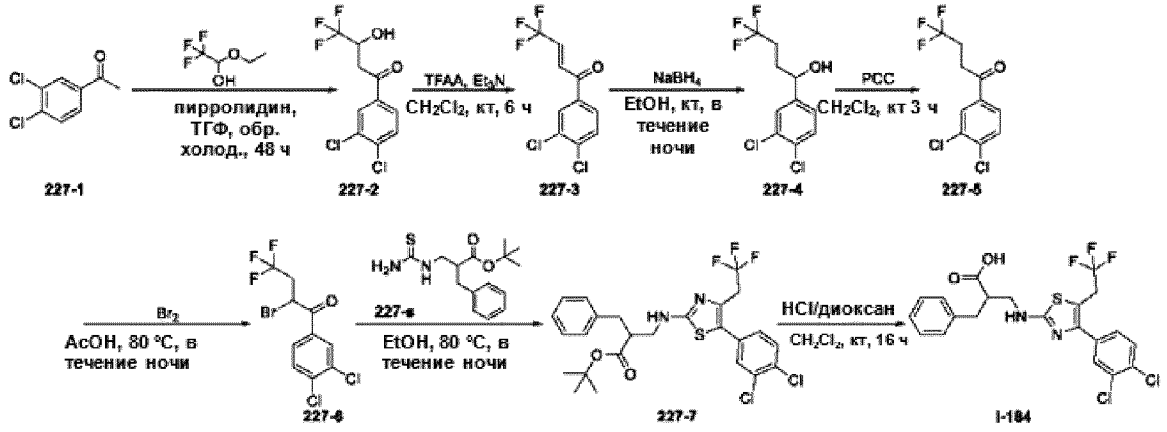


Схема 42: Путь для соединения I-185

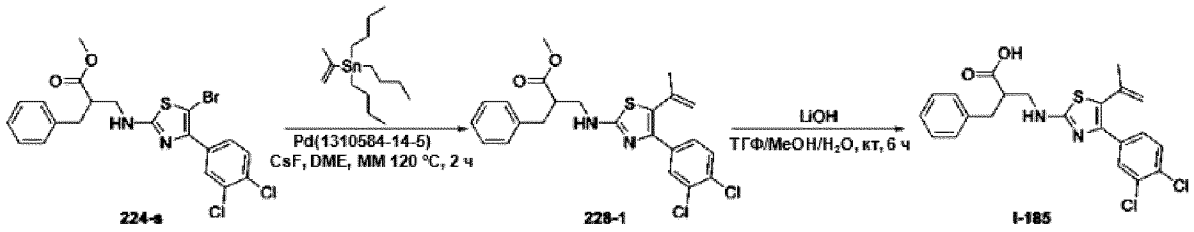


Схема 43: Путь для соединения I-186

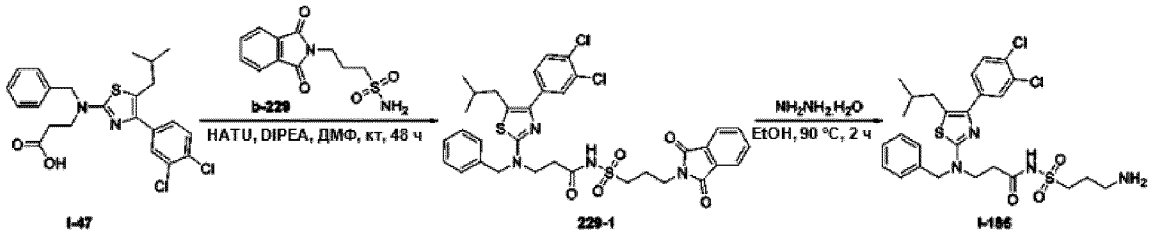
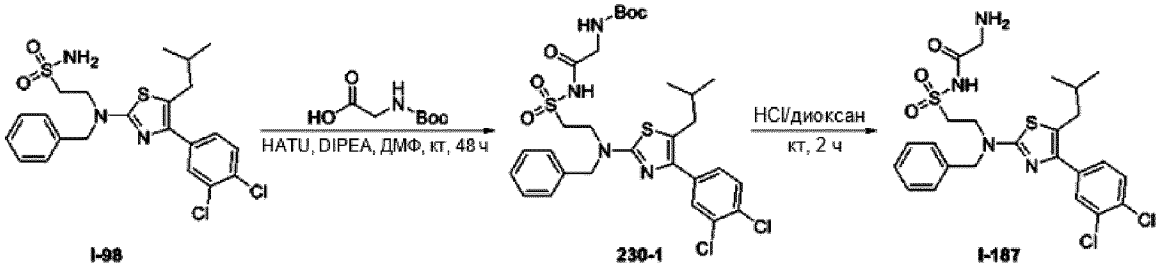


Схема 44: Путь для соединений I-187, I-188



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-188

Схема 45: Путь для соединения I-190

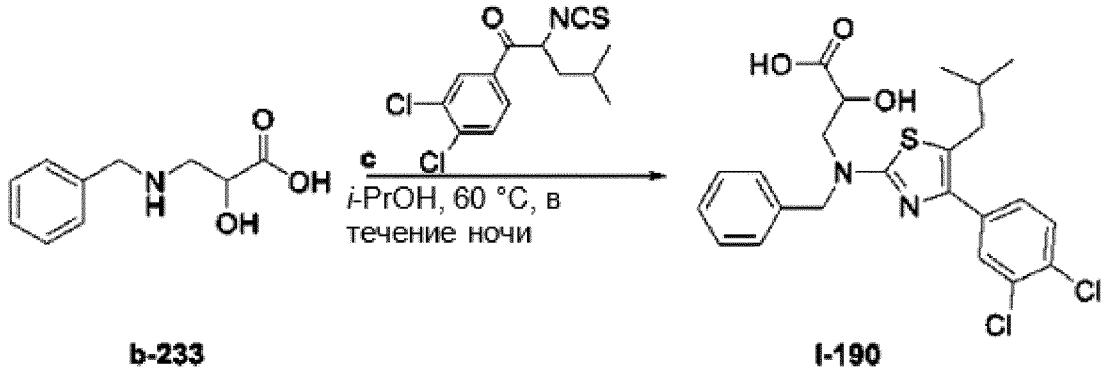


Схема 46: Путь для соединения I-191

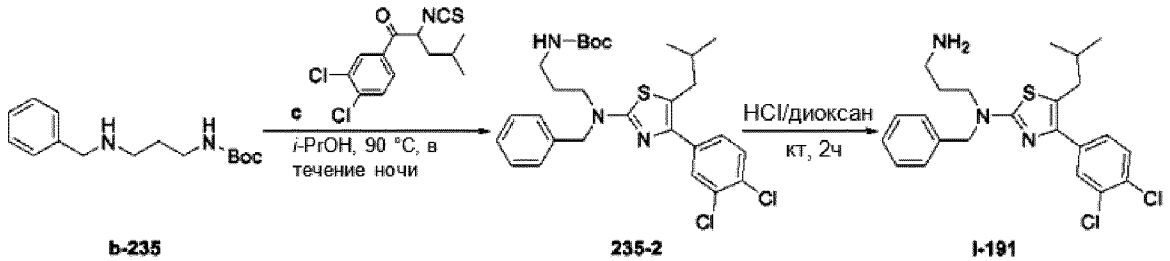


Схема 47: Путь для соединения I-196

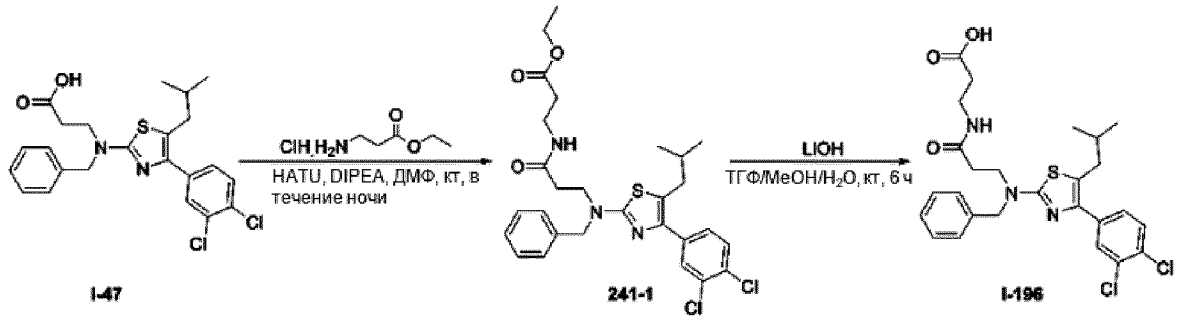
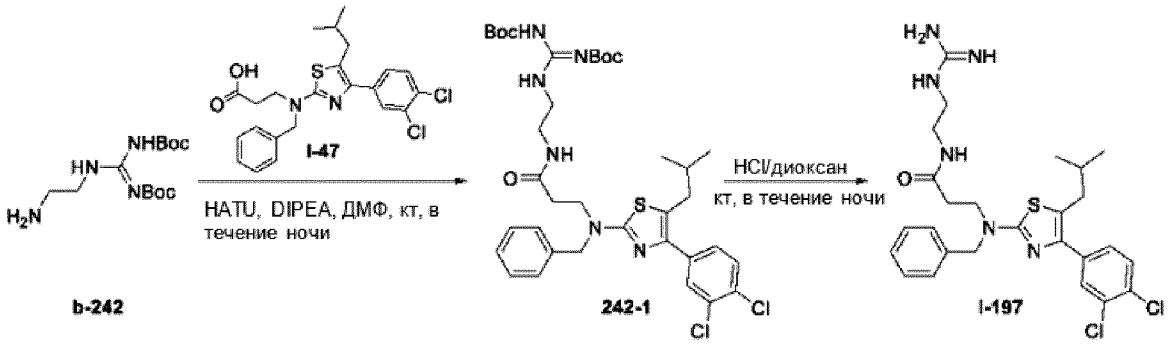


Схема 48: Путь для соединений I-197 – I-198



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-198

[00398] **Общая информация.** Все испарения проводились *в вакууме* на роторном испарителе. Аналитические образцы сушили *в вакууме* (1–5 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах с силикагелем, пятна визуализировали с применением УФ-света (214 и 254 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля (200–300 меш). Системы растворителей представлены в виде смесей по объему. Все спектры ЯМР были записаны на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги 1H указаны в значениях δ в миллионных долях с дейтерированным растворителем в качестве внутреннего стандарта. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширенный, м = мультиплет), константа взаимодействия (Гц), интегрирование.

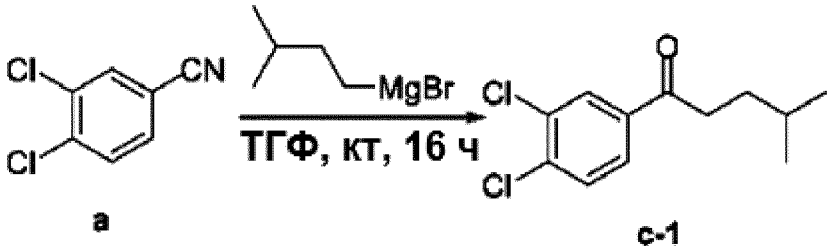
[00399] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серий 6110 или 6120 с ионизацией электрораспылением, и, если не указано иное, общие условия ЖХ-МС были следующими:

Способ А (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 3,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,8 мин, затем в этих условиях в течение 0,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,01 мин).

Способ B (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40°C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05 % ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,05 мин и в этих условиях в течение 0,7 мин.).

Способ C (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,7 мин.)

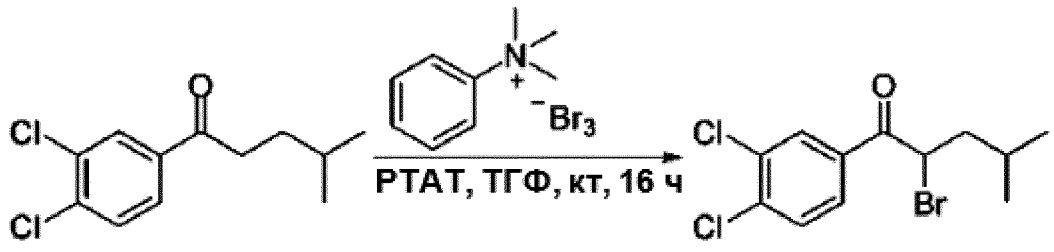
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4-метилпентан-1-она (c-1)



a **c-1**

[00400] К раствору **a** (25,0 г, 145 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 218 мл, 218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **c-1** (15,0 г, выход 42%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)-4-метилпентан-1-она (c-2)

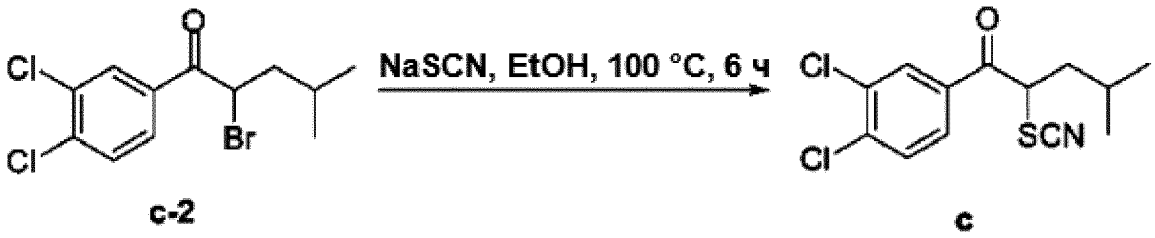


c-1 **c-2**

[00401] Смесь **c-1** (15,0 г, 61,2 ммоль) и PTAT (34,4 г, 91,8 ммоль) в ТГФ (300 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (300 мл), а затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **c-2** (20,0 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

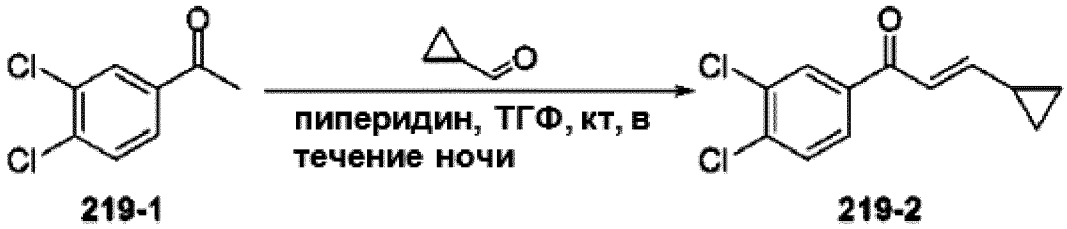
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4-метил-2-тиоцианатопентан-1-она (c)



c-2 **c**

[00402] Смесь **c-2** (20,0 г, 61,7 ммоль) и NaSCN (10,0 г, 123 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **c** (6,90 г, выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

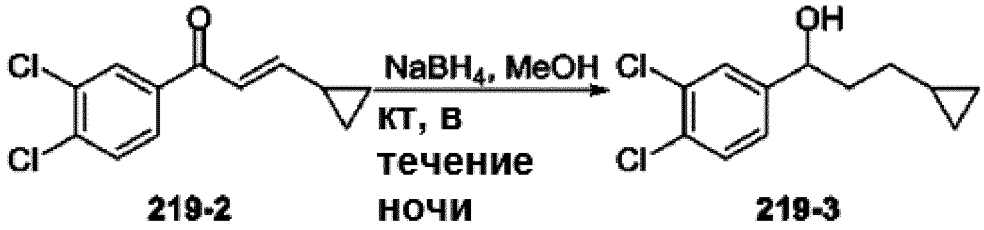
Синтез (*E*)-3-циклопропил-1-(3,4-дихлорфенил)проп-2-ен-1-она (219-2)



219-1 **219-2**

[00403] Смесь **219-1** (1,00 г, 5,29 ммоль), циклопропанкарбальдегида (370 мг, 5,29 ммоль) и пиперидина (5,0 мл) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **219-2** (800 мг, выход 63%) в виде твердого вещества желтого цвета.

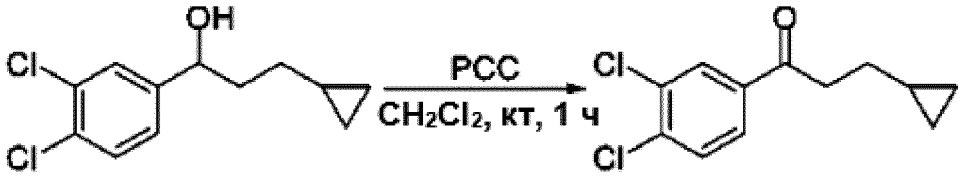
Синтез 3-циклопропил-1-(3,4-дихлорфенил)пропан-1-ола (219-3)



219-2 219-3

[00404] К раствору **219-2** (800 мг, 3,32 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли $NaBH_4$ (1,26 г, 33,2 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 3). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **219-3** (814 мг, выход 100%) в виде бесцветного масла.

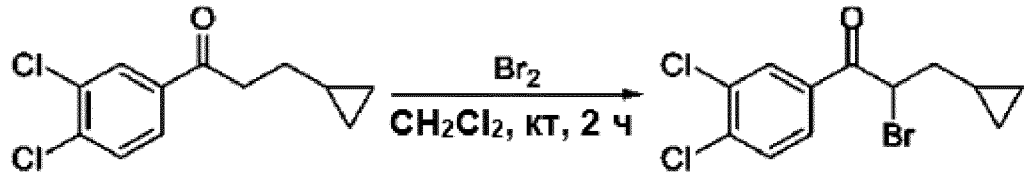
Синтез 3-циклопропил-1-(3,4-дихлорфенил)пропан-1-она (219-4)



219-3 219-4

[00405] К раствору **219-3** (814 мг, 3,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли PCC (1,07 г, 4,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 300/1) с получением **219-4** (400 мг, выход 46%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-бром-3-циклопропил-1-(3,4-дихлорфенил)пропан-1-она (219-5)

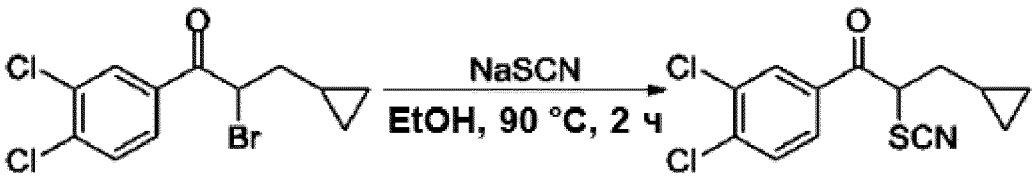


219-4 219-5

[00406] К раствору **219-4** (400 мг, 1,65 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли Br_2 (320 мг,

1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), а затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **219-5** (530 мг, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

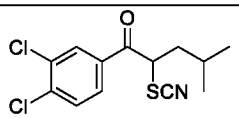
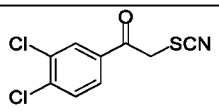
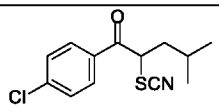
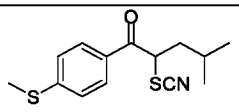
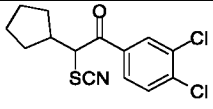
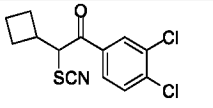
Синтез 3-циклопропил-1-(3,4-дихлорфенил)-2-тиоцианатопропан-1-она (219)

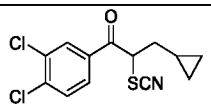
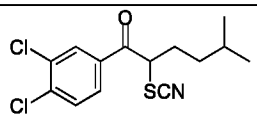


219-5 **219**

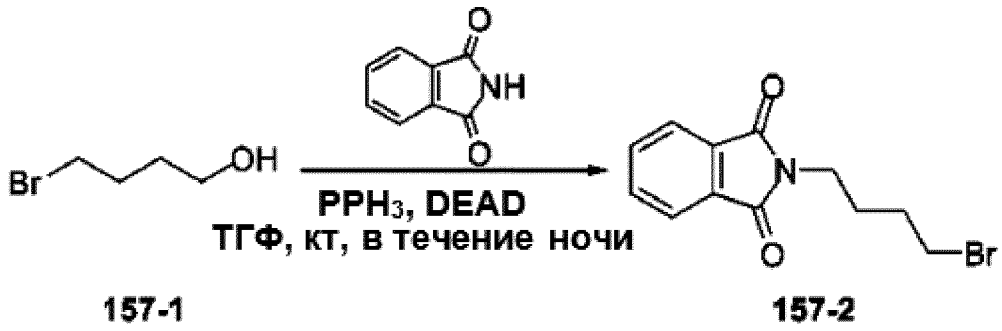
[00407] Смесь **219-5** (530 мг, 1,65 ммоль) и NaSCN (266 мг, 3,29 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **219** (160 мг, выход 32%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Таблица 3-1: Данные по характеристикам соединений

#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
c		**Способ B,** чистота составляет 75,2%, ВУ = 2,480 мин; МС рассчит.:301,0; МС найдено: 324,1 $[M + Na]^+$.
115		Данные МС отсутствуют.
159		Данные МС отсутствуют.
161		**Способ A,** чистота составляет 94,4%, ВУ = 0,837 мин; МС рассчит.:279,1; МС найдено: 280,0 $[M + H]^+$.
217		**Способ B,** чистота составляет 67,3%, ВУ = 2,176 мин; МС рассчит.:313,0; МС не найдено.
218		Данные МС отсутствуют.

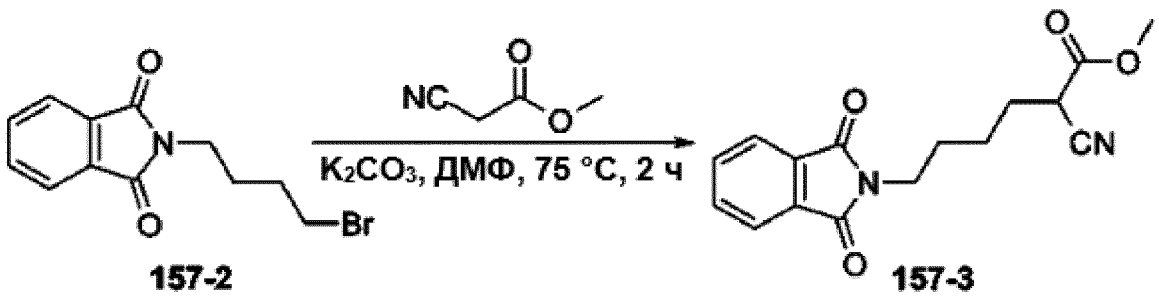
#	Химическая структура	ЖХ-МС
219		**Способ B,** чистота составляет 68,7%, ВУ = 1,823 мин; МС рассчит.:299,0; МС не найдено.
220		**Способ B,** чистота составляет 78,1%, ВУ = 2,226 мин; МС рассчит.:315,0; МС найдено: 316,0 $[M + H]^+$.

Синтез 2-(4-бромбутил)изоиндолин-1,3-диона (157-2)



[00408] Смесь **157-1** (1,00 г, 6,54 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (1,44 г, 9,80 ммоль), PPh_3 (2,57 г, 9,80 ммоль) и DEAD (1,71 г, 9,80 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **157-2** (700 мг, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета.

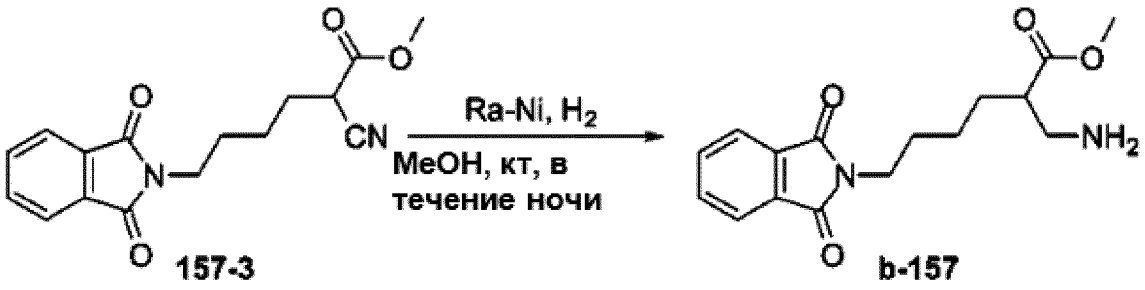
Синтез метил 2-циано-6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексаноата (157-3)



[00409] Смесь **157-2** (500 мг, 1,78 ммоль), метил 2-цианоацетата (351 мг, 3,55 ммоль) и K_2CO_3 (368 мг, 2,67 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при 75 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым

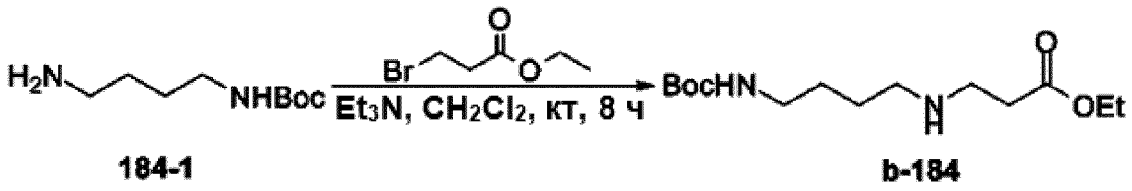
раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **157-3** (400 мг 51%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(аминометил)-6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексаноата (b-157)



[00410] Смесь **157-3** (400 мг, 1,32 ммоль) и Ni Ренея (200 мг) в MeOH (50,0 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **b-157** (250 мг, выход 49%) в виде масла желтого цвета.

Синтез этил 3-(4-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутиламино)пропаноата (b-184)



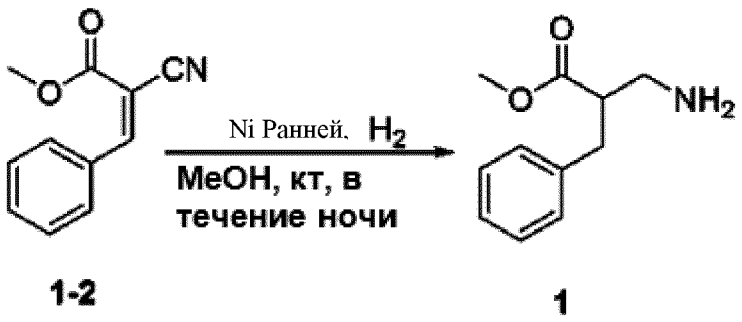
[00411] Смесь **184-1** (1,00 г, 5,31 ммоль), этил 3-бромпропаноата (1,15 г, 6,37 ммоль) и Et_3N (1,07 г, 10,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **b -184** (310 мг 20%) в виде бесцветного масла.

Синтез (*Z*)-метил 2-циано-3-фенилакрилата (1-2)



[00412] К смеси **1-1** (5,00 г, 47,2 ммоль) и метил-2-цианоацетата (5,61 г, 56,6 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли пиперидин (5 капель). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали MeOH (2,0 мл x 2), сушили с получением **1-2** (6,50 г, выход 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

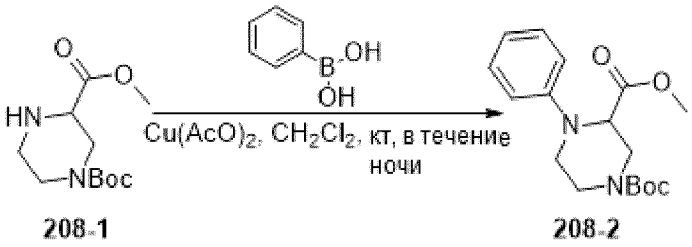
Синтез метил 3-амино-2-бензилпропаноата (1)



1-2 **1**

[00413] Смесь **1-2** (6,50 г, 34,7 ммоль) и Ni Ренея (2,00 г) в MeOH (800 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **1** (550 мг, выход 7,5%) в виде бесцветного масла.

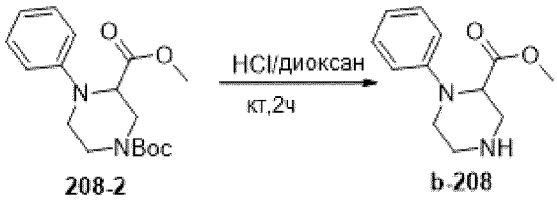
Синтез 1-*трет*-бутил 3-метил 4-фенилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (208-2)



208-1 **208-2**

[00414] Смесь **208-1** (1,00 г, 4,09 ммоль), фенилбороновой кислоты (749 мг, 6,14 ммоль) и $Cu(AcO)_2$ (74,5 мг, 0,41 ммоль) в CH_2Cl_2 (50,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **208-2** (100 мг, выход 7,6%) в виде масла желтого цвета.

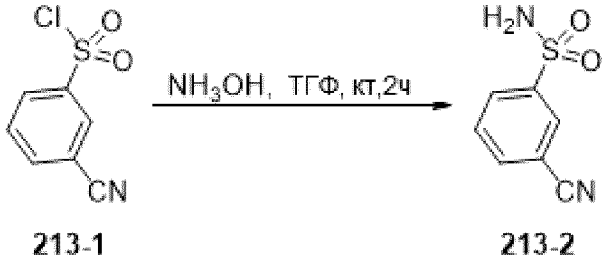
Синтез метил 1-фенилпиперазин-2-карбоксилата (b-208)



208-2 b-208

[00415] Смесь **208-2** (100 мг, 0,31 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (20,0 мл), а затем промывали с применением MTBE (20,0 мл x 3). Водный слой доводили до pH = 8 с помощью водн. NaHCO3, затем экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 3). Органический слой объединяли и сушили безводным Na_2SO_4, затем концентрировали с получением **b-208** (600 мг, выход 94%) в виде желтого масла.

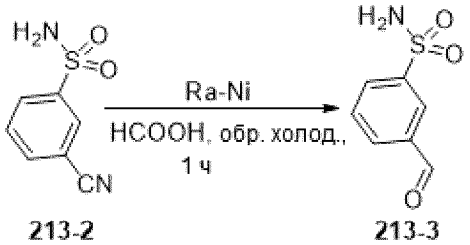
Синтез 3-цианобензолсульфонамида (213-2)



213-1 213-2

[00416] К раствору **213-1** (2,00 г, 9,92 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли NH_3OH (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **213-2** (2,00 г, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-формилбензолсульфонамида (213-3)

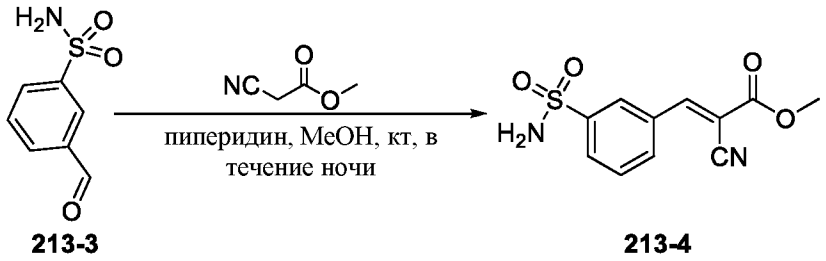


213-2 213-3

[00417] Смесь **213-2** (2,00 г, 10,9 ммоль) и Ni Ренея (2,00 г) в HCOOH (800 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере H_2 в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **213-3**

(1,70 г, выход 76%) в виде твердого вещества белого цвета.

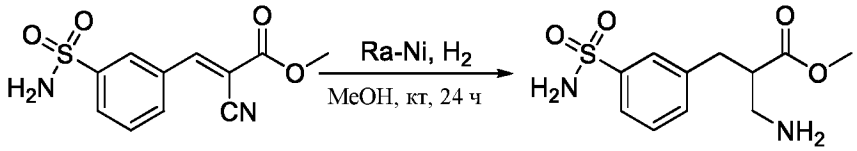
Синтез (*E*)-метил 2-циано-3-(3-сульфамоилфенил)акрилата (213-4)



213-3 **213-4**

[00418] К смеси **213-3** (880 мг, 4,75 ммоль) и метил 2-цианоацетата (471 мг, 4,75 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли пиперидин (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали MeOH (2,0 мл x 2), сушили с получением **213-4** (1,20 г, выход 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

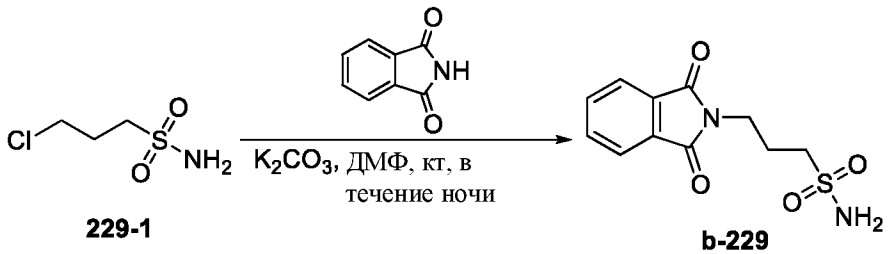
Синтез метил 3-амино-2-(3-сульфамоилбензил)пропаноата (b-213)



213-4 **b-213**

[00419] Смесь **213-4** (1,20 г, 4,51 ммоль) и Ni Ренея (1,20 г) в MeOH (400 мл) перемешивали в атмосфере H_2при комнатной температуре в течение 24 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **b-213** (260 мг, выход 21%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропан-1-сульфонамида (b-229)

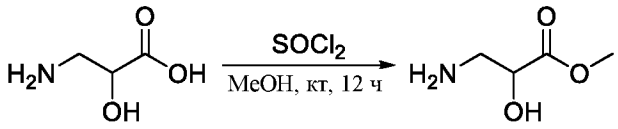


229-1 **b-229**

[00420] Смесь **229-1** (400 мг, 2,54 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (411 мг, 2,79 ммоль) и K_2CO_3 (701 мг, 5,08 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH =

50/1) с получением **b-229** (700 мг, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета.

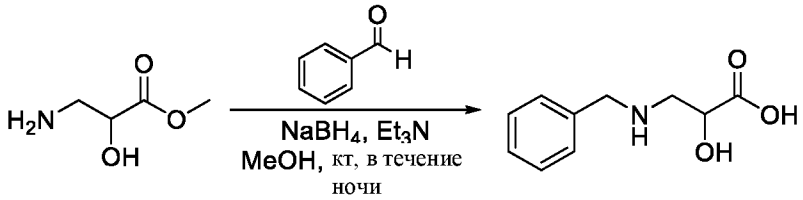
Синтез метил 3-амино-2-гидроксипропаноата (233-2)



233-1 **233-2**

[00421] К раствору **233-1** (1,00 г, 9,52 ммоль) в MeOH (5,00 мл) добавляли $SOCl_2$ (2,0 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением соединения **233-2** (1,20 г, выход 100%) в виде бесцветного масла.

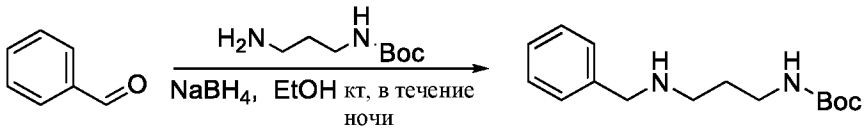
Синтез 3-(бензиламино)-2-гидроксипропановой кислоты (b-233)



233-2 **b-233**

[00422] К раствору **233-2** (1,20 г, 10,1 ммоль), бензальдегида (1,07 г, 10,1 ммоль) и Et_3N (2,03 г, 20,1 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли $NaBH_4$ (1,91 г, 50,4 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 5/1) с получением **219-3** (1,00 г, выход 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

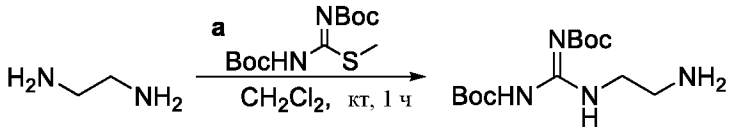
Синтез *трет*-бутил 3-(бензиламино)пропилкарбамата (b-235)



235-1 **b-235**

[00423] К раствору **235-1** (1,00 г, 9,43 ммоль) и трет-бутил 3-аминопропилкарбамата (1,81 г, 10,4 ммоль) в EtOH (50,0 мл) добавляли $NaBH_4$ (358 мг, 9,43 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **b-235** (300 мг, выход 12%) в виде твердого вещества желтого цвета.

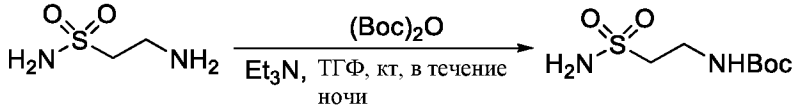
Синтез *трет*-бутил (2-аминоэтиламино)(*трет*-бутоксикарбониламино)метиленкарбамата (b-242)



242-1 **b-242**

[00424] Смесь **242-1** (60,0 мг, 1,00 ммоль) и **a** (319 мг, 1,10 ммоль) в CH_2Cl_2 (30,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали CH_2Cl_2 (2,0 мл x 2), сушили с получением **b-242** (300 мг, выход 90%) в виде твердого вещества желтого цвета.

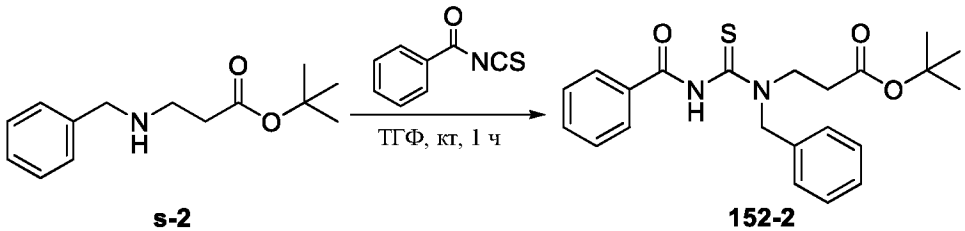
Синтез *трет*-бутил 2-сульфамоилэтилкарбамата (b-243)



243-1 **b-243**

[00425] Смесь **243-1** (200 мг, 1,61 ммоль), $(Boc)_2O$ (387 мг, 1,77 ммоль) и Et_3N (325 мг, 3,22 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **b-243** (300 мг, выход 83%) в виде твердого вещества желтого цвета.

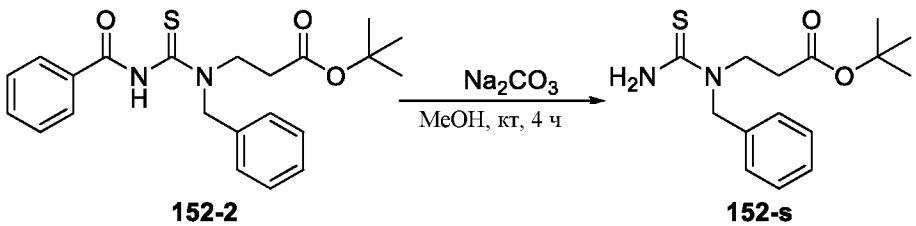
Синтез *трет*-бутил 3-(3-бензоилтиоуреидо)-2-бензилпропаноата (152-2)



s-2 **152-2**

[00426] Смесь **s-2** (5,00 г, 21,2 ммоль) и бензойно-цианового тиоангидрида (4,19 г, 25,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали CH_2Cl_2 (3,0 мл x 2), сушили с получением **152-2** (6,00 г, выход 71%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-бензил-3-тиоуреидопропаноата (152-s)

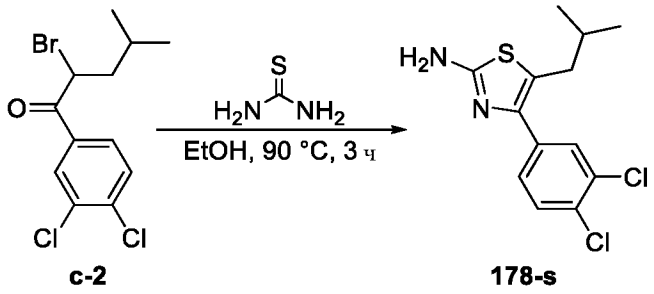


152-2 **152-s**

[00427] Смесь **152-2** (6,00 г, 15,1 ммоль) и Na_2CO_3 (3,19 г, 30,1 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции

реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **152-s** (1,00 г, выход 23%) в виде твердого вещества белого цвета.

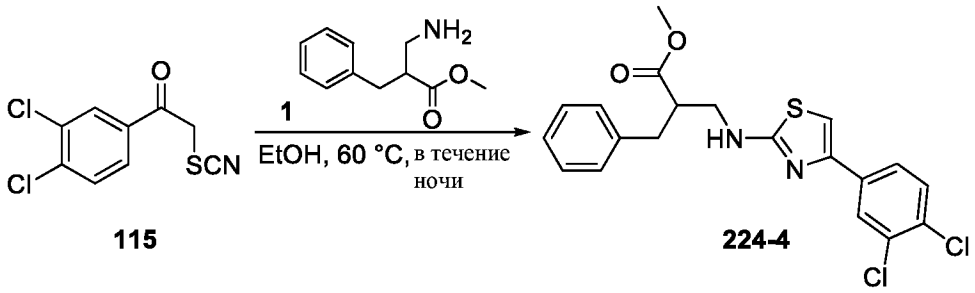
Синтез 4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-амина (178-s)



c-2 **178-s**

[00428] Смесь **c-2** (2,00 г, 6,17 ммоль) и тиомочевины (564 мг, 7,41 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **178-s** (1,20 г, выход 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

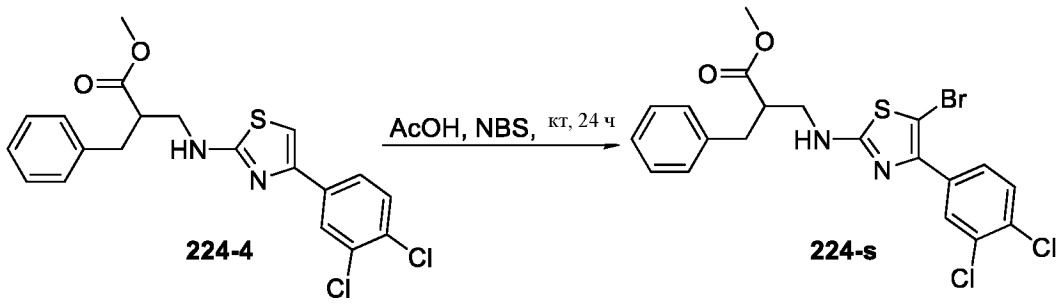
Синтез метил 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-2-иламино)пропаноата (224-4)



115 **224-4**

[00429] Смесь **115** (1,00 г, 3,47 ммоль) и **1** (805 мг, 4,16 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **224-4** (800 мг 47%) в виде масла желтого цвета.

Синтез метил 2-бензил-3-(5-бром-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-2-иламино)пропаноата (224-s)

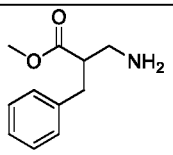
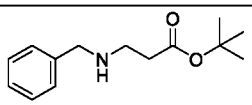
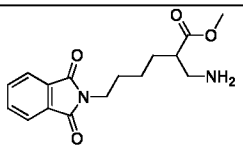
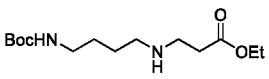
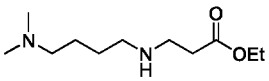
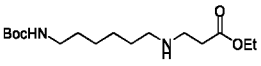
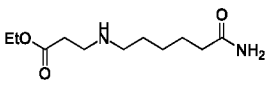
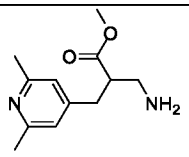
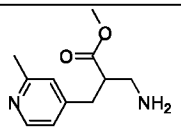
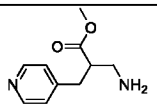
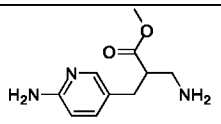


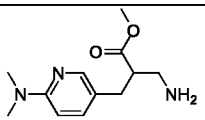
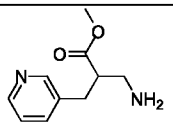
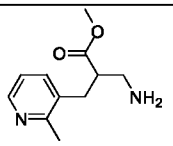
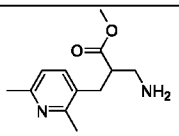
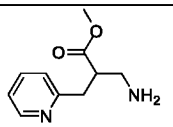
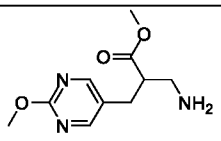
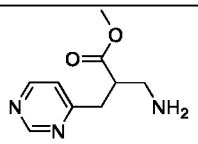
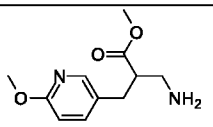
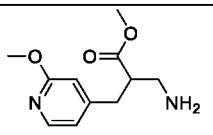
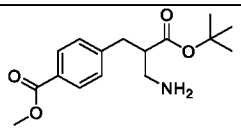
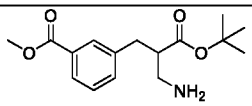
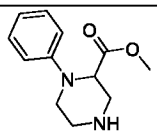
224-4 **224-s**

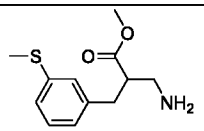
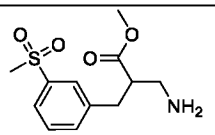
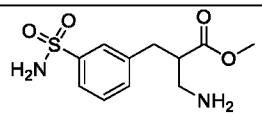
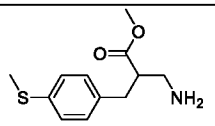
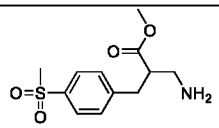
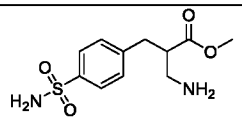
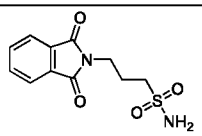
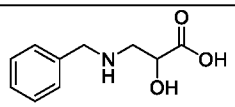
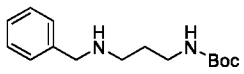
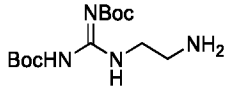
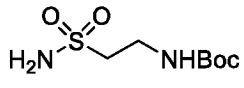
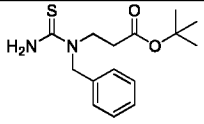
[00430] Смесь **224-4** (800 мг, 1,90 ммоль) и NBS (338 мг, 1,90 ммоль) в AcOH (10,0 мл)

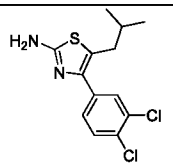
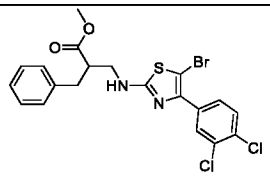
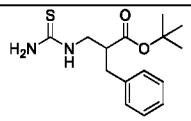
перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **224-s** (600 мг 63%) в виде бесцветного масла.

Таблица 3-2: Данные по характеристикам соединений

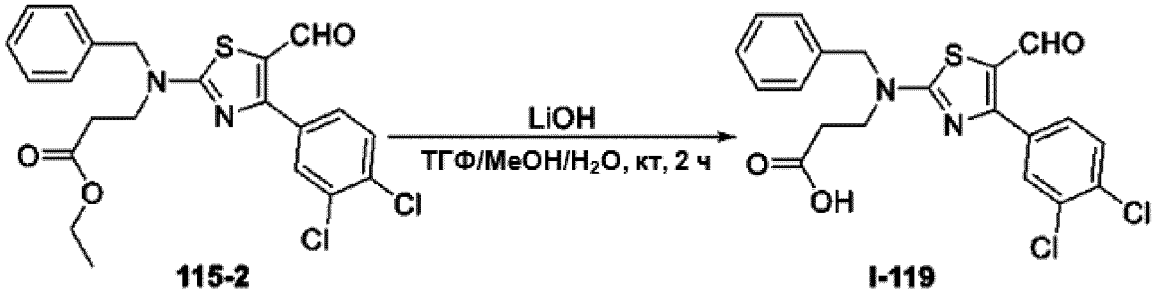
#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
1		**Способ B,** чистота составляет 70,1%, ВУ = 1,210 мин; МС рассчит.:249,1; МС найдено: 194,3 $[M+H]^+$.
s-1		**Способ B,** чистота составляет 63,4%, ВУ = 1,314 мин; МС рассчит.:235,2; МС найдено: 236,2 $[M+H]^+$.
b-157		**Способ B,** чистота составляет 68,2%, ВУ = 1,346 мин; МС рассчит.:304,1; МС найдено: 305,2 $[M+H]^+$.
b-184		**Способ B,** чистота составляет 75,8%, ВУ = 1,302 мин; МС рассчит.:288,2; МС найдено: 289,3 $[M+H]^+$.
b-185		**Способ B,** чистота составляет 72,4%, ВУ = 0,597 мин; МС рассчит.:216,2; МС найдено: 217,3 $[M+H]^+$.
b-186		**Способ A,** чистота составляет 81,1%, ВУ = 1,357 мин; МС рассчит.:316,2; МС найдено: 317,0 $[M+H]^+$.
b-187		**Способ B,** чистота составляет 47,9%, ВУ = 0,976 мин; МС рассчит.:230,2; МС найдено: 231,2 $[M+H]^+$.
b-188		**Способ C,** чистота составляет 13,9%, ВУ = 1,244 мин; МС рассчит.:222,1; МС найдено: 223,3 $[M+H]^+$.
b-189		**Способ C,** чистота составляет 20,9%, ВУ = 1,334 мин; МС рассчит.:208,1; МС найдено: 209,3 $[M+H]^+$.
b-190		**Способ C,** чистота составляет 58,9%, ВУ = 1,079 мин; МС рассчит.:194,1; МС найдено: 195,3 $[M+H]^+$.
b-191		**Способ C,** чистота составляет 24,1%, ВУ = 1,007 мин; МС рассчит.:209,1; МС найдено: 210,3 $[M+H]^+$.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
b-192		**Способ С,** чистота составляет 71,5%, ВУ = 1,370 мин; МС рассчит.:237,1; МС найдено: 238,4 $[M+H]^+$.
b-193		**Способ С,** чистота составляет 61,1%, ВУ = 1,094 мин; МС рассчит.:194,1; МС найдено: 195,2 $[M+H]^+$.
b-194		**Способ С,** чистота составляет 67,9%, ВУ = 1,180 мин; МС рассчит.:208,1; МС найдено: 209,3 $[M+H]^+$.
b-195		**Способ С,** чистота составляет 40,7%, ВУ = 1,221 мин; МС рассчит.:222,1; МС найдено: 223,3 $[M+H]^+$.
b-196		**Способ А,** чистота составляет 93,3%, ВУ = 0,557 мин; МС рассчит.:194,1; МС не найдено.
b-198		**Способ С,** чистота составляет 69,2%, ВУ = 1,119 мин; МС рассчит.:225,1; МС найдено: 226,3 $[M+H]^+$.
b-199		**Способ С,** чистота составляет 40,4%, ВУ = 0,826 мин; МС рассчит.:195,1; МС найдено: 196,3 $[M+H]^+$.
b-201		**Способ С,** чистота составляет 48,4%, ВУ = 1,381 мин; МС рассчит.:224,1; МС найдено: 225,3 $[M+H]^+$.
b-203		**Способ С,** чистота составляет 43,1%, ВУ = 1,332 мин; МС рассчит.:224,1; МС найдено: 225,2 $[M+H]^+$.
b-204		**Способ А,** чистота составляет 97,1%, ВУ = 0,606 мин; МС рассчит.:293,2; МС найдено: 294,1 $[M+H]^+$.
b-205		**Способ С,** чистота составляет 70,2%, ВУ = 1,928 мин; МС рассчит.:293,2; МС не найдено.
b-208		Данные МС отсутствуют.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
b-211		**Способ A,** чистота составляет 36,2%, ВУ = 0,456 мин; МС рассчит.:239,1; МС найдено: 240,0 $[M + H]^+$.
b-212		**Способ C,** чистота составляет 48,4%, ВУ = 1,381 мин; МС рассчит.:271,1; МС не найдено.
b-213		**Способ C,** чистота составляет 51,7%, ВУ = 1,151 мин; МС рассчит.:272,1; МС найдено: 273,1 $[M + H]^+$.
b-214		**Способ A,** чистота составляет 95,6%, ВУ = 0,510 мин; МС рассчит.:239,1; МС найдено: 240,0 $[M + H]^+$.
b-215		**Способ A,** чистота составляет 63,9%, ВУ = 0,375 мин; МС рассчит.:271,1; МС найдено: 272,0 $[M + H]^+$.
b-216		**Способ B,** чистота составляет 43,3%, ВУ = 1,016 мин; МС рассчит.:272,1; МС найдено: 273,1 $[M + H]^+$.
b-229		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,327 мин; МС рассчит.:268,1; МС найдено: 269,2 $[M + H]^+$.
b-233		**Способ B,** чистота составляет 96,0%, ВУ = 0,973 мин; МС рассчит.:195,1; МС найдено: 196,3 $[M + H]^+$.
b-235		**Способ B,** чистота составляет 80,5%, ВУ = 1,107 мин; МС рассчит.:264,2; МС найдено: 265,1 $[M + H]^+$.
b-242		**Способ C,** чистота составляет 73,9%, ВУ = 1,965 мин; МС рассчит.:302,2; МС найдено: 303,5 $[M + H]^+$.
b-243		**Способ A,** значение чистоты не определено, значение ВУ не определено; МС рассчит.:224,1; МС найдено: 247,1 $[M + Na]^+$.
152-s		**Способ B,** чистота составляет 94,7%, ВУ = 1,813 мин; МС рассчит.:294,1; МС найдено: 295,2 $[M + H]^+$.

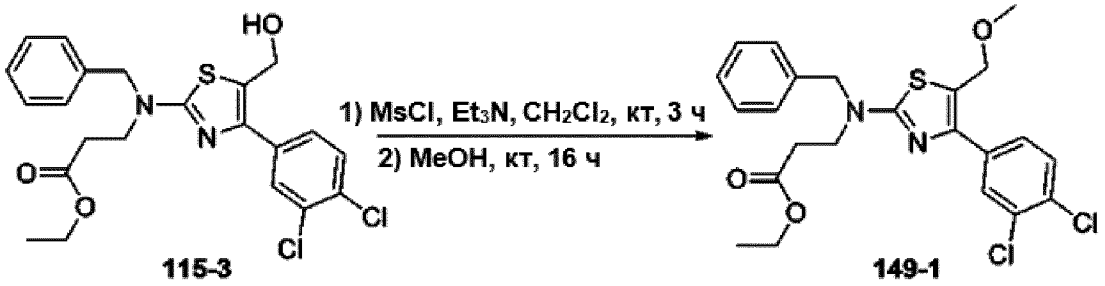
#	Химическая структура	ЖХ-МС
178-s		**Способ B,** чистота составляет 79,8%, ВУ = 1,761 мин; МС рассчит.:300,0; МС найдено: 301,1 $[M + H]^+$.
224-s		**Способ B,** чистота составляет 84,5%, ВУ = 2,380 мин; МС рассчит.:498,0; МС найдено: 501,0 $[M + H]^+$.
227-s		Данные МС отсутствуют.

Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-формилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-119)



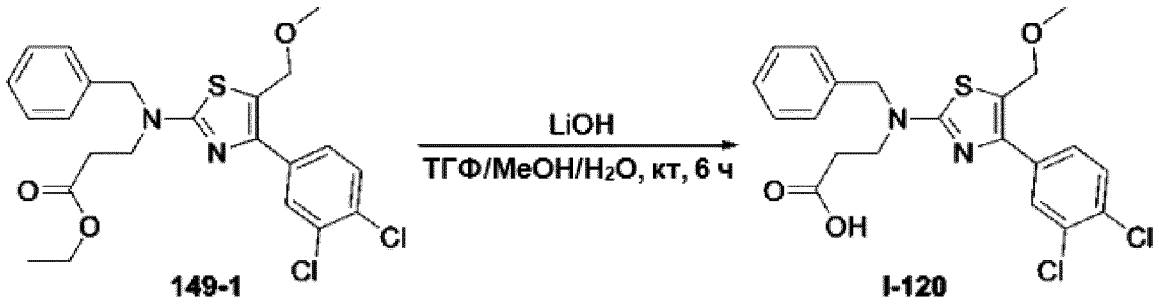
[00431] К раствору **115-2** (80,0 мг, 0,173 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-119** (30,0 мг, выход 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метоксиметил)тиазол-2-ил) амино)пропаноата (149-1)



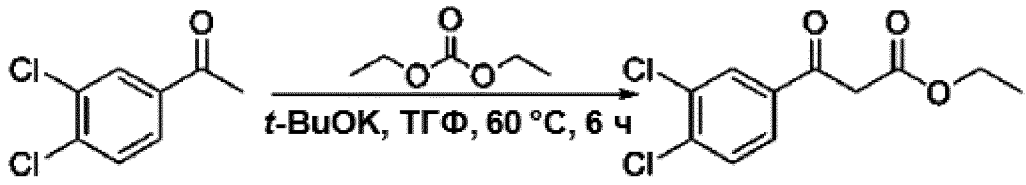
[00432] К раствору **115-3** (250 мг, 0,54 ммоль) и Et_3N (109 мг, 1,07 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) добавляли MsCl (123 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли с помощью MeOH (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **149-1** (75,0 мг 29%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метоксиметил)тиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-120)



[00433] К раствору **149-1** (75,0 мг, 0,156 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-120** (15,0 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

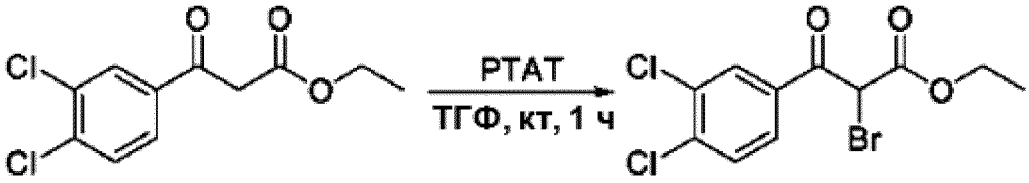
Синтез этил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-оксопропаноата (152-2)



152-1 **152-2**

[00434] К смеси **152-1** (5,00 г, 26,4 ммоль) и *t*-BuOK (1,0 М в ТГФ, 52,9 мл, 52,9 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) добавляли диэтилкарбонат (4,69 г, 39,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **152-2** (3,50 г, выход 51%) в виде масла желтого цвета.

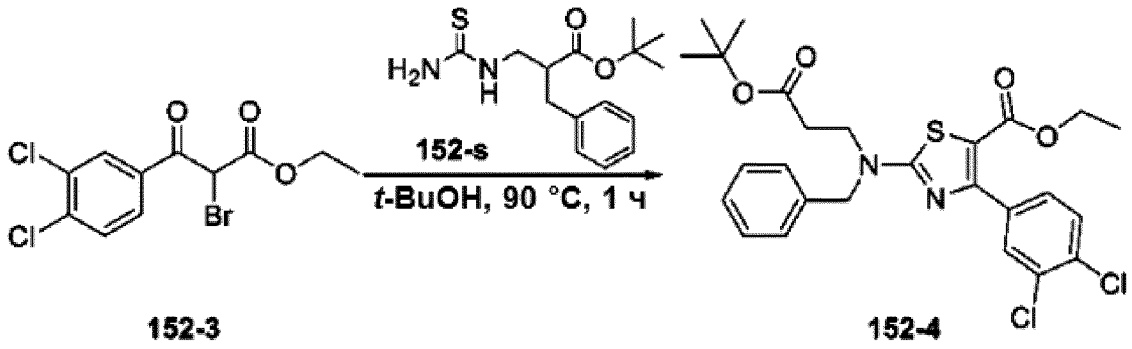
Синтез этил 2-бром-3-(3,4-дихлорфенил)-3-оксопропаноата (152-3)



152-2 **152-3**

[00435] Смесь **152-2** (1,00 г, 3,83 ммоль) и PTAT (2,15 г, 5,74 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **152-3** (850 мг 65%) масла желтого цвета.

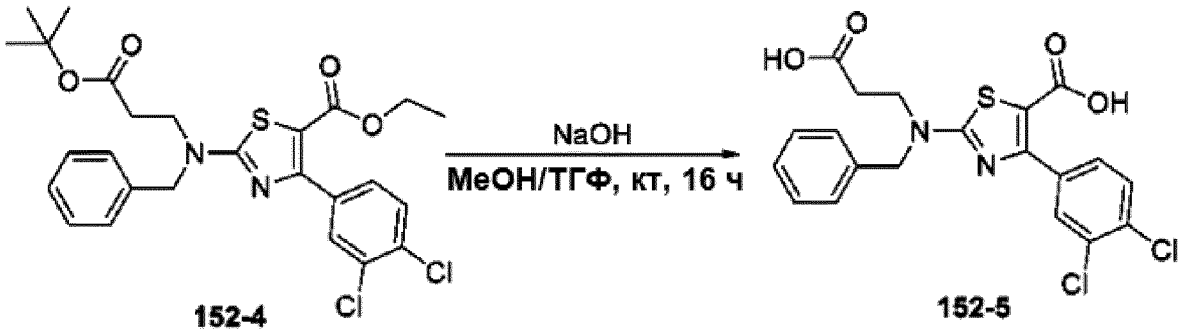
Синтез этил 2-(бензил(3-*трет*-бутокси-3-оксопропил)амино)-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-5-карбоксилата (152-4)



152-3 152-4

[00436] Смесь **152-3** (500 мг, 1,47 ммоль) и **152-s** (433 мг, 1,47 ммоль) в *t*-BuOH (20,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **152-4** (430 мг, выход 55%) масла желтого цвета.

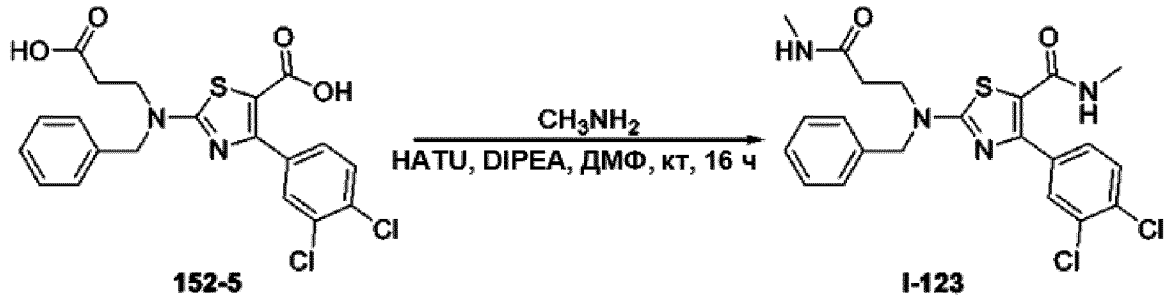
Синтез 2-(бензил(2-карбоксиэтил)амино)-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-5-карбоновой кислоты (152-5)



152-4 152-5

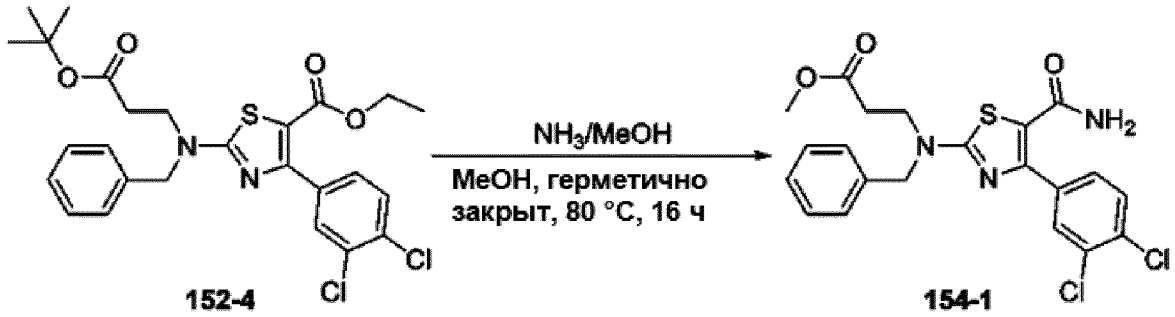
[00437] К раствору **152-4** (80,0 мг, 0,149 ммоль) в ТГФ/MeOH (об./об./об. = 4/1, 5,0 мл) добавляли NaOH (2,0 M в H_2O, 0,37 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением **152-5** (45,0 мг, выход 67%) в масла желтого цвета.

Синтез 2-(бензил(3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)-4-(3,4-дихлорфенил)-*N*-метилтиазол-5-карбоксамида (I-123)



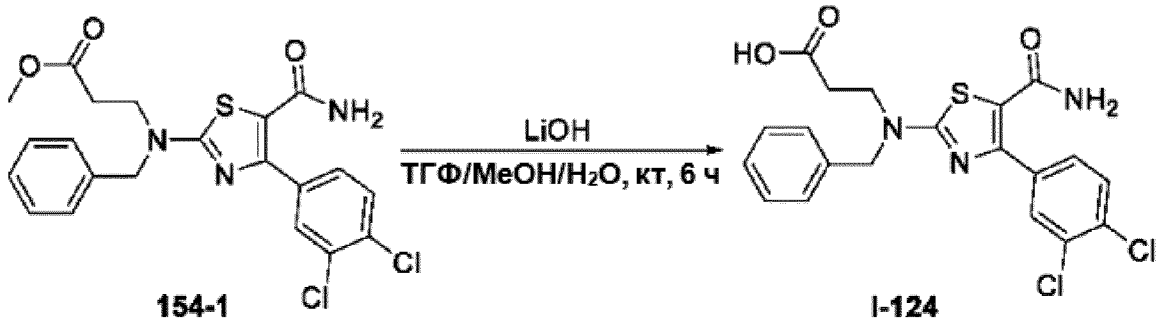
[00438] Смесь **152-5** (10,0 мг, 0,022 ммоль), метиламина (1,03 мг, 0,033 ммоль), HATU (16,7 мг, 0,044 ммоль) и DIPEA (8,51 мг, 0,066 ммоль) в ДМФ (1,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (10,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (10,0 мл x 2) и солевым раствором (10,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-123** (3,5 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез *трет*-бутил 3-(бензил(5-карбамоил-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (154-1)



[00439] Смесь **152-4** (70,0 мг, 0,131 ммоль) и NH_3 (7,0 М в MeOH, 1,00 мл) в MeOH (1,00 мл) перемешивали в герметично закрытом сосуде при 80 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ с получением **154-1** (23,0 мг, выход 38%) в виде масла желтого цвета.

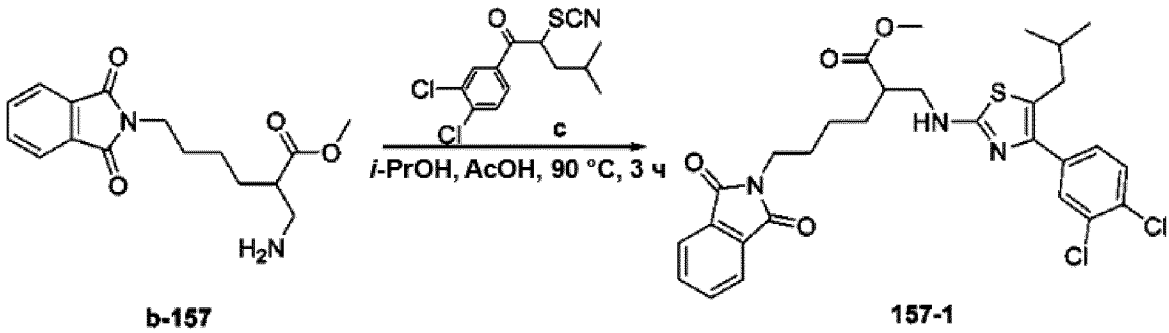
Синтез 3-(бензил(5-карбамоил-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-124)



154-1 I-124

[00440] К раствору **154-1** (23,0 мг, 0,050 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,062 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-124** (9,0 мг, выход 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

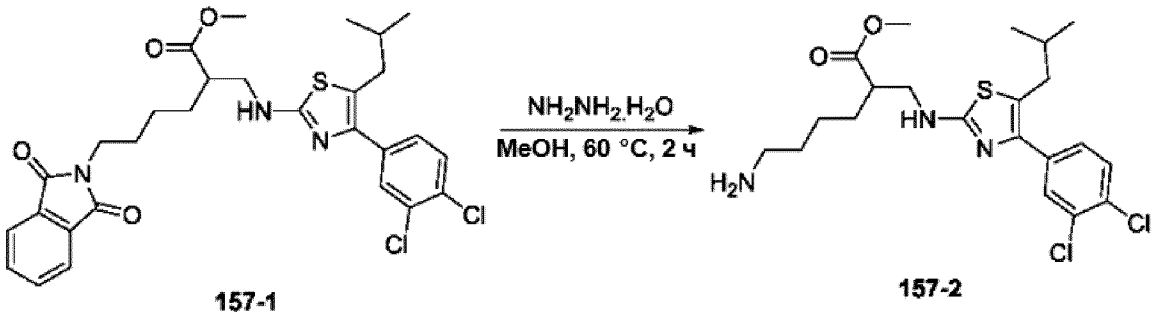
Синтез метил 2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексаноата (157-1)



b-157 157-1

[00441] Смесь **b-157** (300 мг, 0,985 ммоль), **c** (326 мг, 1,08 ммоль) и AcOH (118 мг, 1,97 ммоль) в *i*-PrOH (10,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **157-1** (250 мг, выход 43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

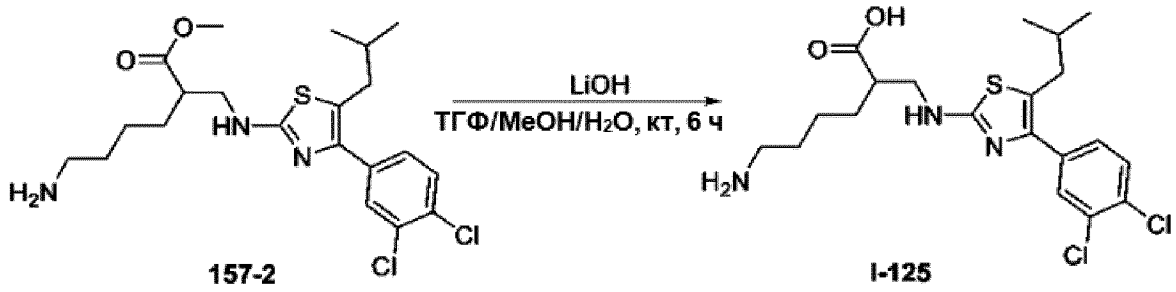
Синтез метил 6-амино-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино) метил)гексаноата (157-2)



157-1 157-2

[00442] Смесь **157-1** (250 мг, 0,425 ммоль) и гидразингидрата (106 мг, 2,12 ммоль) в MeOH (10,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали промывкой H_2O (2,00 мл x 3) с получением **157-2** (120 мг, 62% выход) в виде масла желтого цвета.

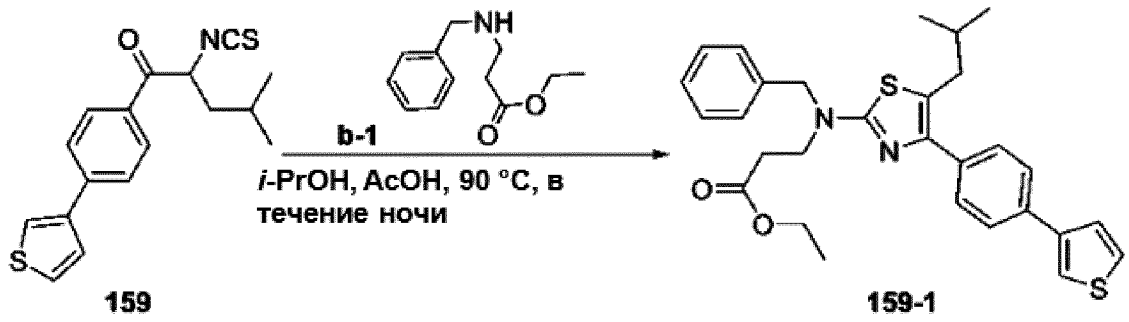
Синтез 6-амино-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)гексановой кислоты (I-125)



157-2 I-125

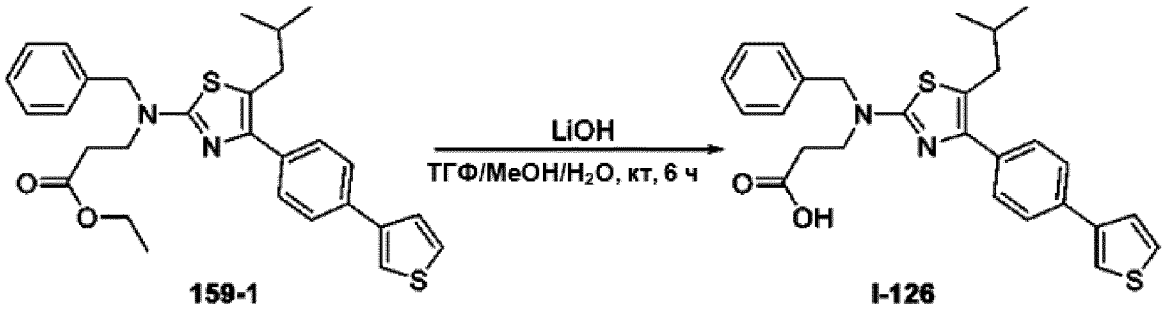
[00443] К раствору **157-2** (120 мг, 0,050 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,33 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-125** (30,0 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-(бензил(5-изобутил-4-(4-(тиофен-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (159-1)



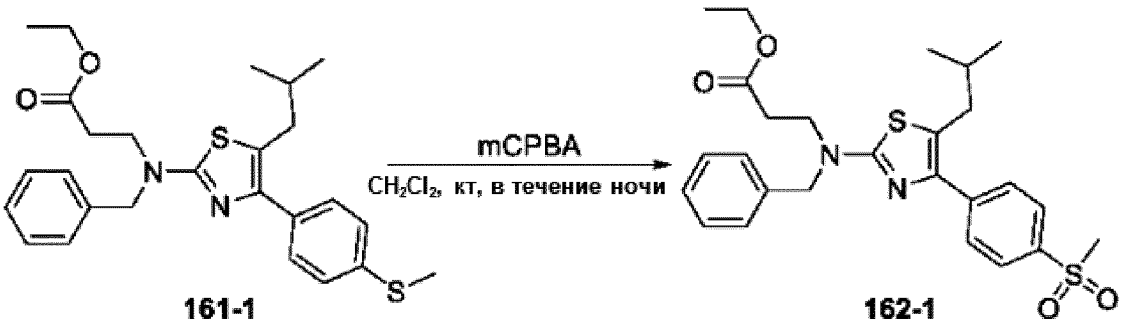
[00444] Смесь **b-1** (98,6 мг, 0,476 ммоль), **159** (150 мг, 0,476 ммоль) и AcOH (57,1 мг, 0,951 ммоль) в *i*-PrOH (2,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **159-1** (100 мг, выход 42%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(бензил(5-изобутил-4-(4-(тиофен-3-ил)фенил)тиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-126)



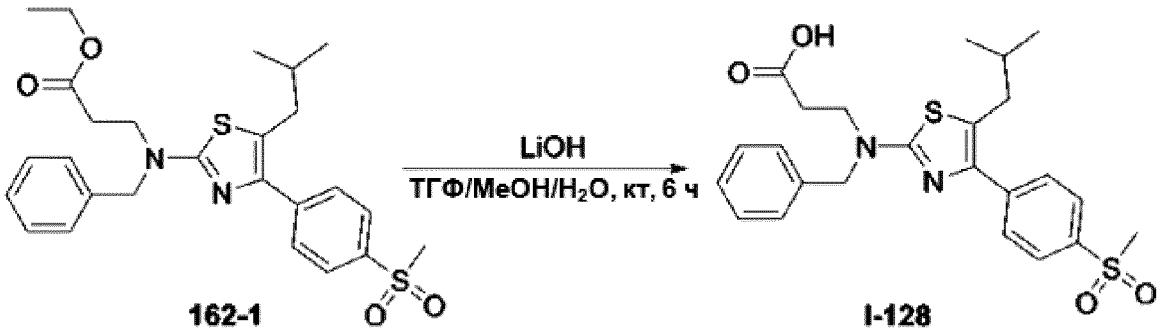
[00445] К раствору **159-1** (100 мг, 0,198 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-126** (16,0 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-(бензил(5-изобутил-4-(4-(метилсульфонил)фенил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (162-1)



[00446] К раствору **161-1** (500 мг, 1,07 ммоль) в CH_2Cl_2 (15,0 мл) добавляли m-CPBA (552 мг, 3,20 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **162-1** (200 мг, выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-(бензил(5-изобутил-4-(4-(метилсульфонил)фенил)тиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-128)



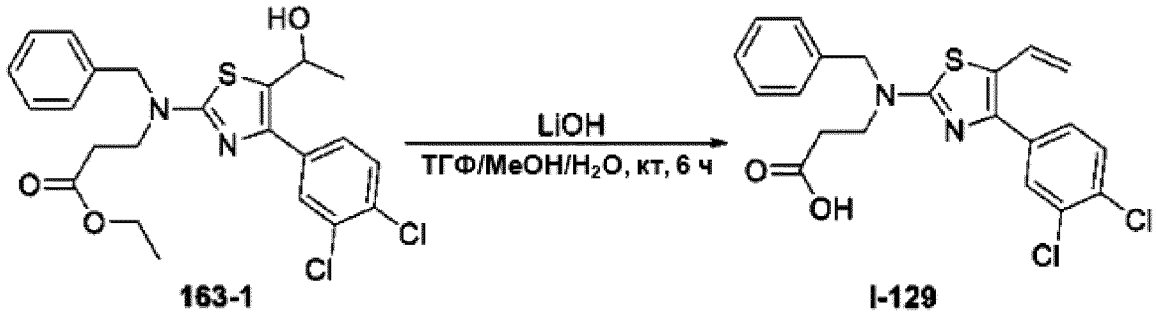
[00447] К раствору **162-1** (200 мг, 0,399 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью водн. HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-128** (50,0 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1-гидроксиэтил)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (163-1)



[00448] К раствору **115-2** (350 мг, 0,755 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли метилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 1,13 мл, 1,13 ммоль) при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (20,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60,0 мл x 2) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **163-1** (80,0 мг, выход 22%) в виде твердого вещества желтого цвета.

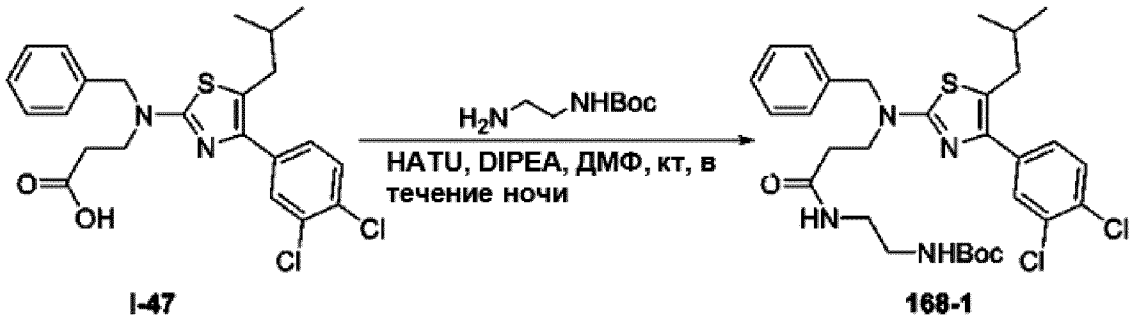
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-винилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-129)



[00449] К раствору **163-1** (80,0 мг, 0,167 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-129** (12,0 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-(3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-

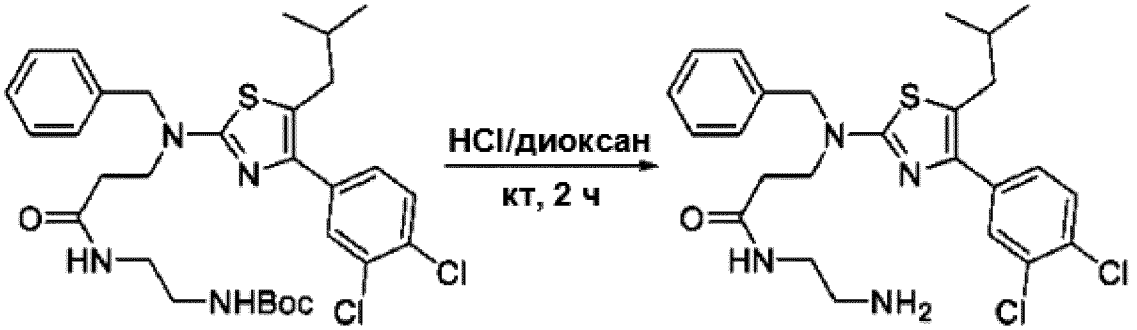
ил)амино)пропанамидо)этилкарбамата (168-1)



I-47 168-1

[00450] Смесь **I-47** (250 мг, 0,539 ммоль), *трет*-бутил 2-аминоэтилкарбамата (130 мг, 0,809 ммоль), HATU (410 мг, 1,08 ммоль) и DIPEA (209 мг, 1,62 ммоль) в ДМФ (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **168-1** (200 мг, выход 61%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез *N*-(2-аминоэтил)-3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропанамида (I-131)

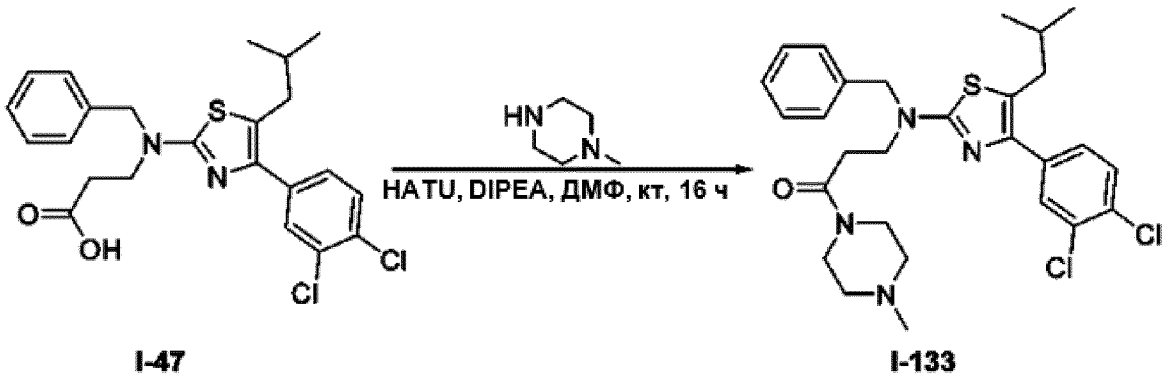


168-1 I-131

[00451] Смесь **168-1** (200 мг, 0,330 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-131** (60,0 мг, выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-1-(4-

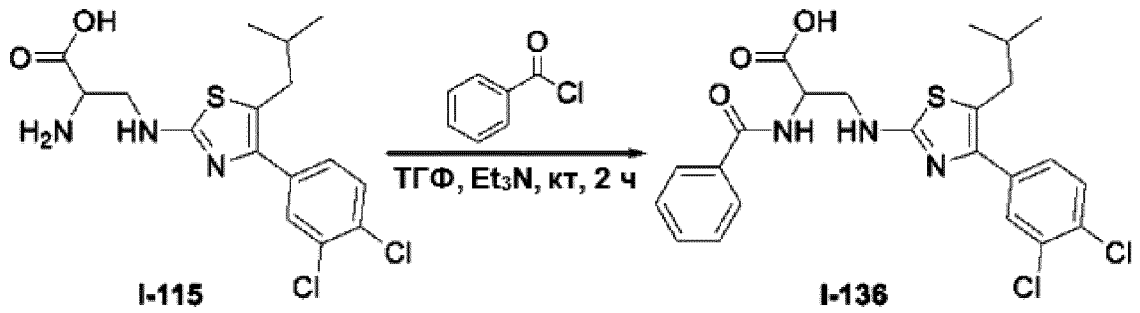
метилпиперазин-1-ил)пропан-1-она (I-133)



I-47 I-133

[00452] Смесь **I-47** (150 мг, 0,324 ммоль), 1-метилпиперазина (48,6 мг, 0,486 ммоль), HATU (246 мг, 0,648 ммоль) и DIPEA (125 мг, 0,972 ммоль) в ДМФ (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-133** (75 мг, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета.

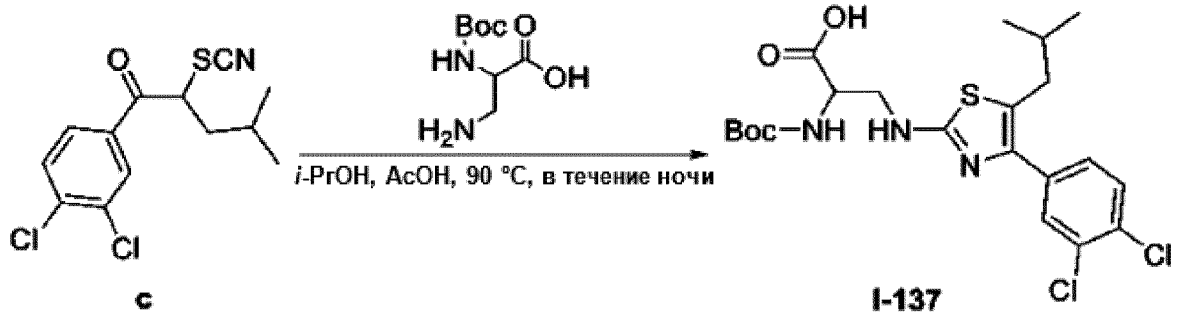
Синтез 2-бензамидо-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-136)



I-115 I-136

[00453] К смеси **I-115** (200 мг, 0,515 ммоль) и Et_3N (156 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли бензоилхлорид (145 мг, 1,03 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-136** (25 мг, выход 9,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

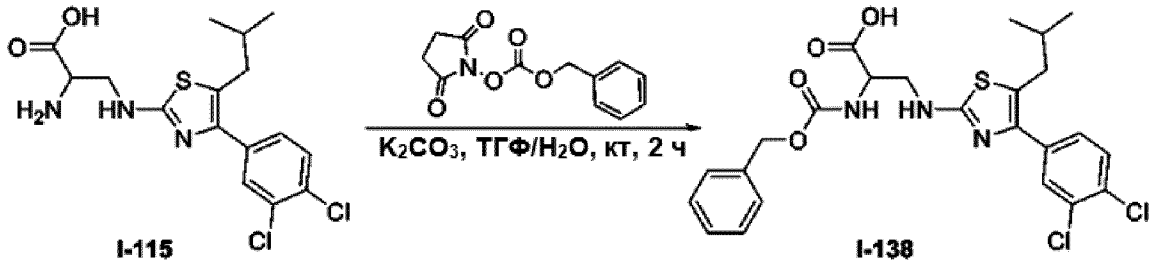
Синтез 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-137)



c **I-137**

[00454] Смесь **c** (500 мг, 1,66 ммоль), 3-амино-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропановой кислоты (407 мг, 1,99 ммоль) и AcOH (199 мг, 3,32 ммоль) в *i*-PrOH (20,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-137** (96,0 мг, выход 12%) в виде твердого вещества белого цвета.

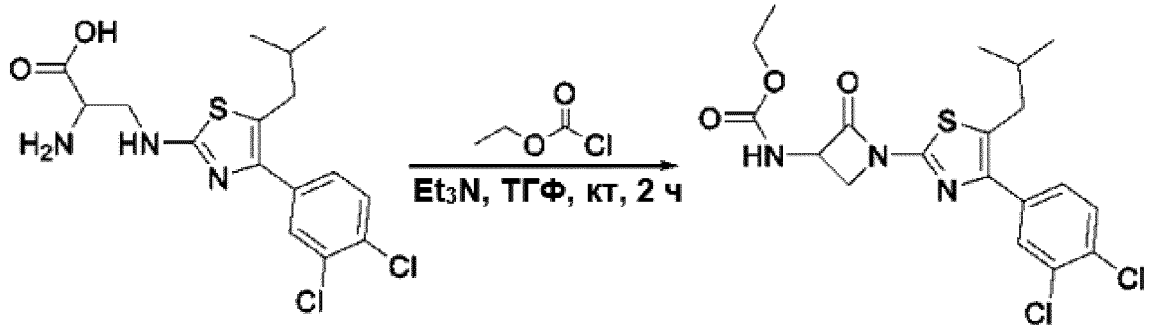
Синтез 2-(бензилоксикарбониламино)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-138)



I-115 **I-138**

[00455] К смеси **I-115** (200 мг, 0,515 ммоль) и K_2CO_3 (214 мг, 1,55 ммоль) в ТГФ/H_2O (об./об. = 4/1, 10,0 мл) добавляли бензил 2,5-диоксопирролидин-1-ил карбонат (257 мг, 1,03 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-138** (65,0 мг, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

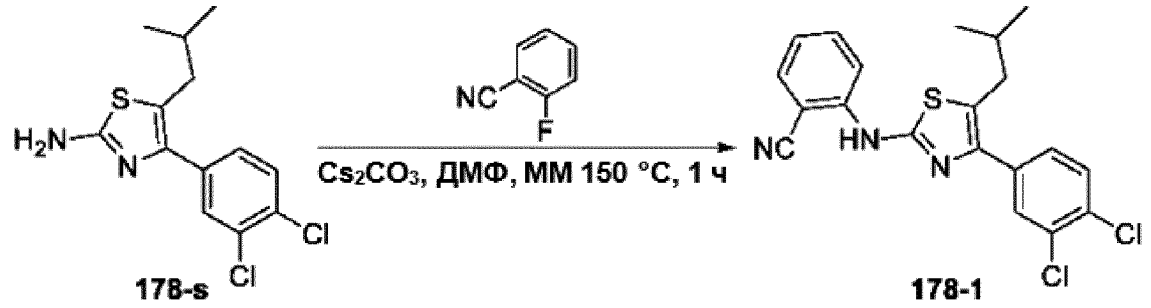
Синтез этил 1-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-2-оксоазетидин-3-илкарбамата (I-139)



I-115 I-139

[00456] К смеси **I-115** (300 мг, 0,773 ммоль) и Et_3N (234 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляли этилкарбонохлоридат (168 мг, 1,55 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-139** (50,0 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета.

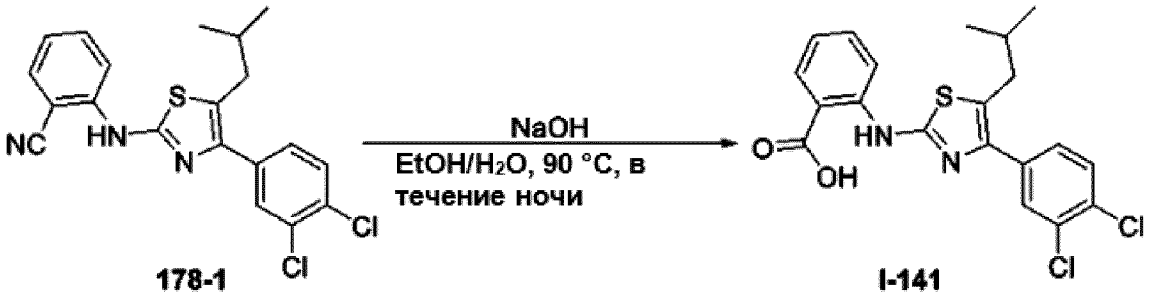
Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензонитрила (178-1)



178-s 178-1

[00457] Смесь **178-s** (500 мг, 1,66 ммоль), 2-фторбензонитрила (241 мг, 1,99 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,08 г, 3,32 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при 150 °C в микроволновом реакторе в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **178-1** (220 мг, выход 33%) в виде твердого вещества желтого цвета.

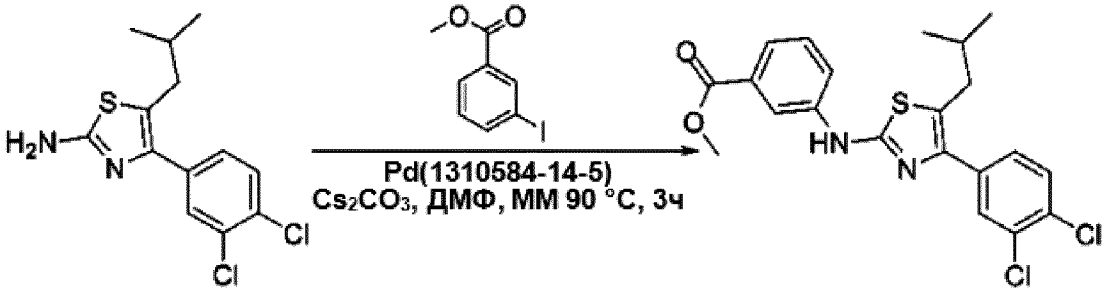
Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензойной кислоты (I-141)



178-1 I-141

[00458] Смесь **178-1** (100 мг, 0,25 ммоль) и NaOH (5,0 М в H_2O, 0,25 мл, 1,24 ммоль) в EtOH/H_2O (2,00 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-141** (15,0 мг, выход 14%) в виде твердого вещества желтого цвета.

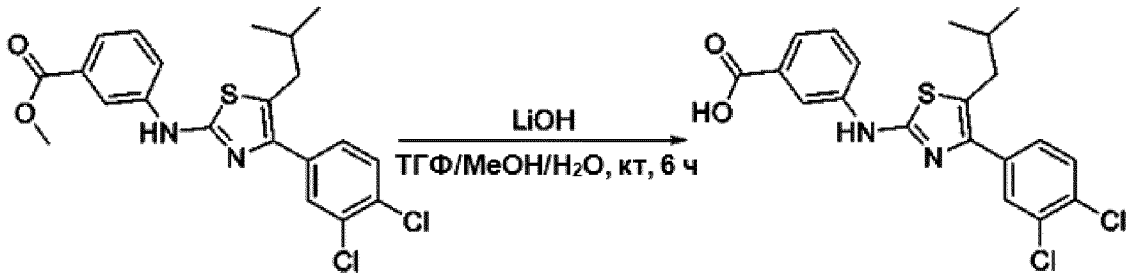
Синтез метил 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензоата (179-1)



178-s 179-1

[00459] Смесь **178-s** (300 мг, 0,996 ммоль), метил 3-иодбензоата (313 мг, 1,20 ммоль), катализатора Pd (CAS: 1310584-14-5, 15,7 мг, 0,199 ммоль) и Cs_2CO_3 (649 мг, 1,99 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в микроволновом реакторе в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (80,0 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **179-1** (58,0 мг, выход 13%) в виде твердого вещества желтого цвета.

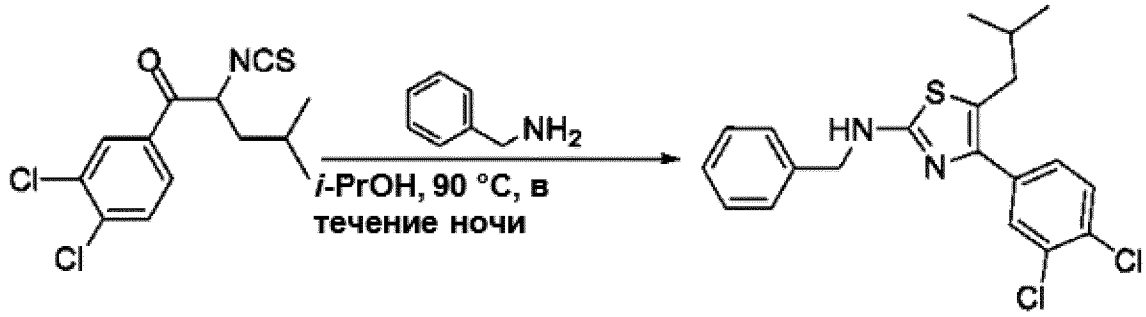
Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензойной кислоты (I-142)



179-1 **I-142**

[00460] К раствору **179-1** (58,0 мг, 0,133 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,17 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью водн. HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-142** (10,0 мг, выход 18%) в виде твердого вещества белого цвета.

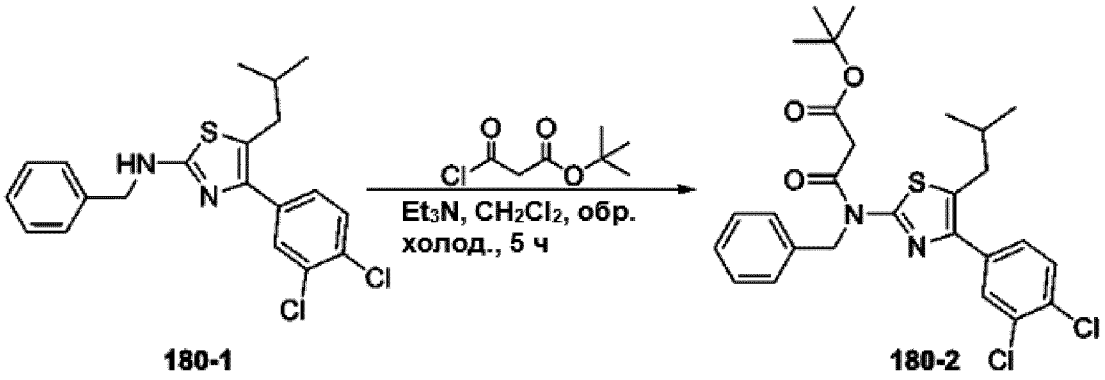
Синтез *N*-бензил-4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-амина (180-1)



c **180-1**

[00461] Смесь **c** (500 мг, 1,66 ммоль) и фенилметанамина (214 мг, 1,99 ммоль) в *i*-PrOH (20,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **180-1** (200 мг, выход 31%) в виде твердого вещества желтого цвета.

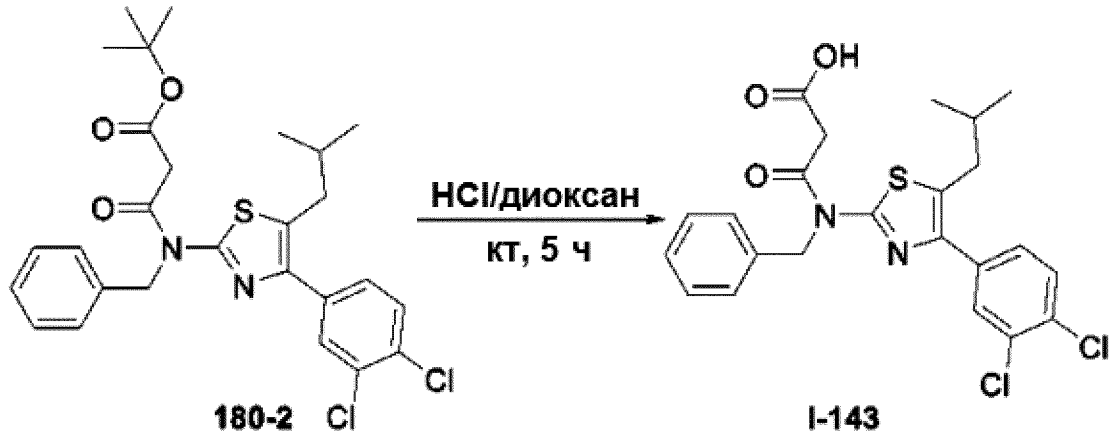
Синтез *трет*-бутил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-3-оксопропаноата (180-2)



180-1 180-2

[00462] К смеси **180-1** (200 мг, 0,511 ммоль) и Et_3N (103 мг, 1,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) добавляли *трет*-бутил 3-хлор-3-оксопропаноат (137 мг, 0,767 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **180-2** (100 мг, выход 37%) в виде твердого вещества желтого цвета.

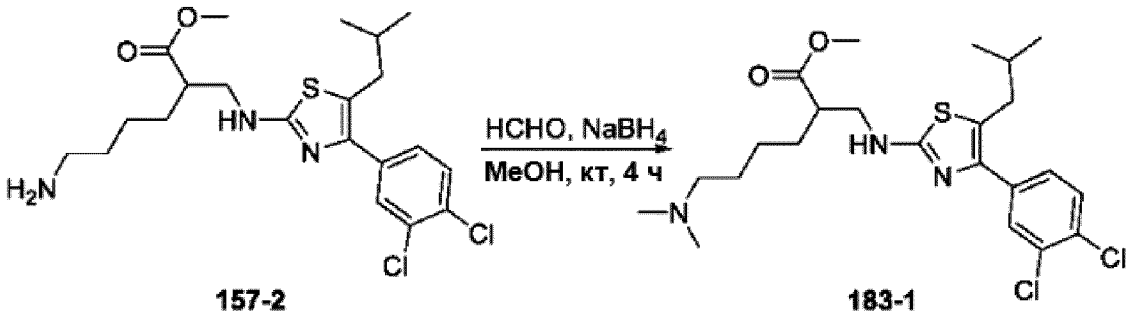
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-3-оксопропаноиновой кислоты (I-143)



180-2 I-143

[00463] Смесь **180-2** (100 мг, 0,187 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-143** (32,0 мг, выход 36%) в виде твердого вещества белого цвета.

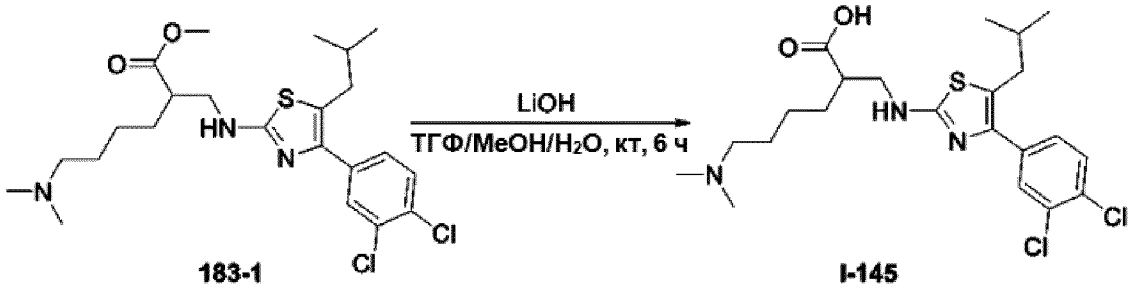
Синтез метил 2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-6-(диметиламино)гексаноата (183-1)



157-2 183-1

[00464] К раствору **157-2** (200 мг, 0,436 ммоль) и формальдегида (37% в H_2O, 74,4 мг, 0,916 ммоль) в MeOH (50,0 мл) добавляли $NaBH_4$ (33,1 мг, 0,872 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **183-1** (100 мг, выход 47%) в виде твердого вещества желтого цвета.

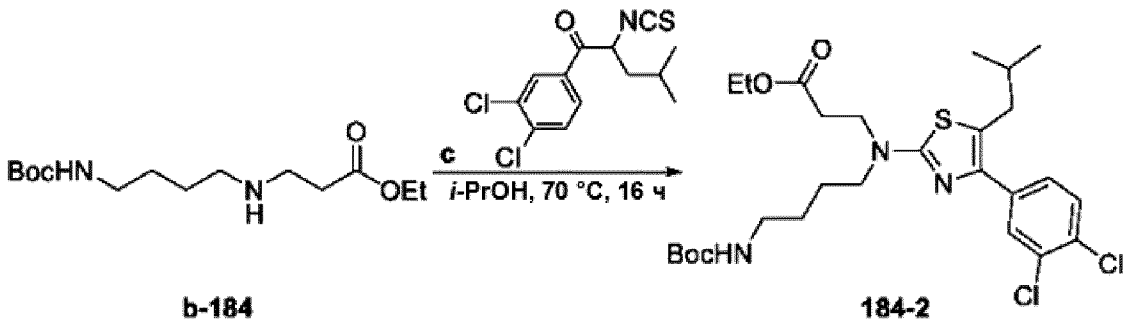
Синтез 2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-6-(диметиламино)гексановой кислоты (I-145)



183-1 I-145

[00465] К раствору **183-1** (100 мг, 0,206 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,26 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-145** (20,0 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

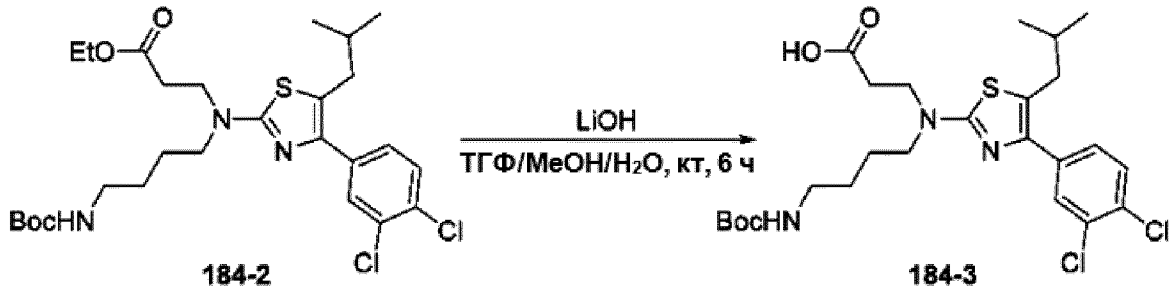
Синтез этил 3-((4-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропаноата (184-2)



b-184 **184-2**

[00466] Смесь **c** (324 мг, 1,07 ммоль) и **b-184** (310 мг, 1,07 ммоль) в *i*-PrOH (10,0 мл) перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **184-2** (180 мг, выход 29%) в виде твердого вещества желтого цвета.

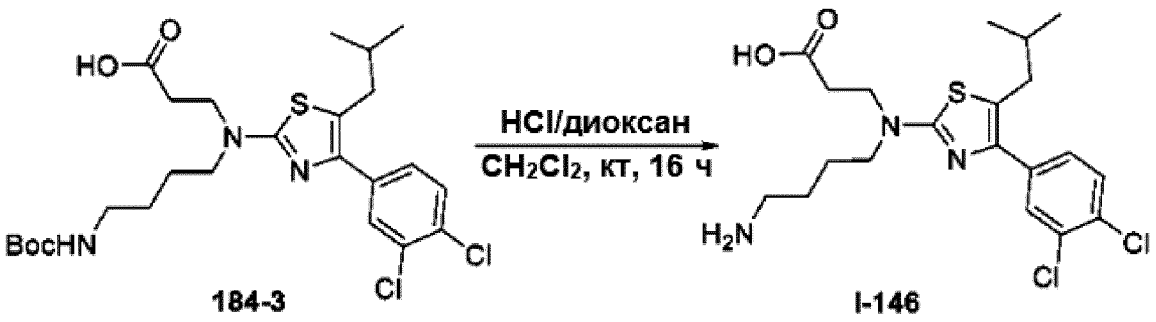
Синтез 3-((4-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (184-3)



184-2 **184-3**

[00467] К раствору **184-2** (180 мг, 0,314 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,39 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **184-3** (180 мг, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

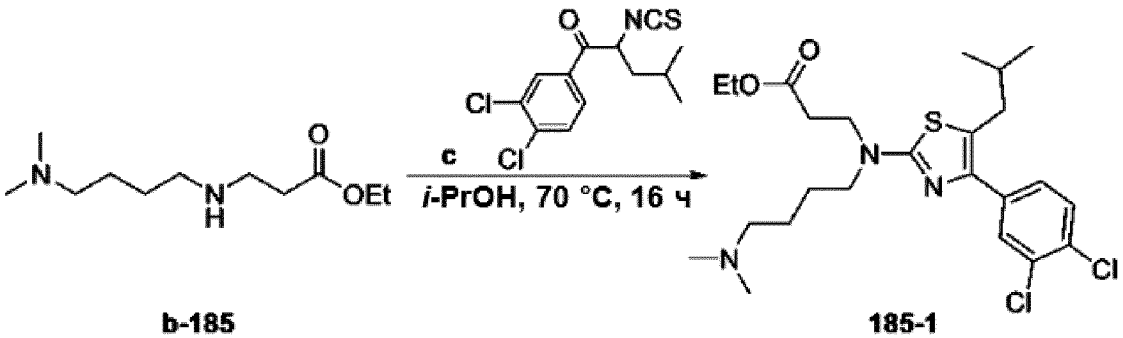
Синтез 3-((4-аминобутил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-146)



184-3 I-146

[00468] Смесь **184-3** (180 мг, 0,331 ммоль) и HCl (4,0 М в диоксане, 5,00 мл) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-146** (20,0 мг, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета.

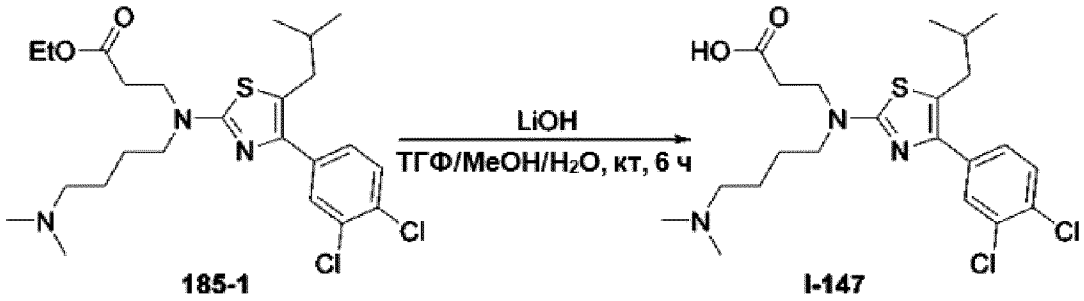
Синтез этил 3-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)(4-(диметиламино)бутил)амино) пропаноата (185-1)



b-185 185-1

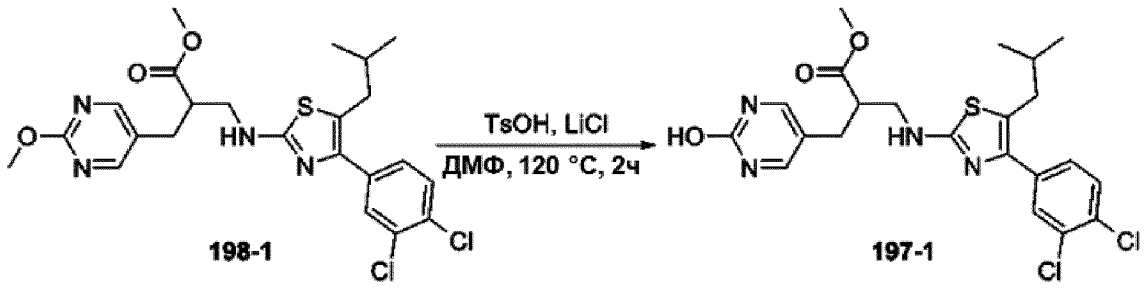
[00469] Смесь **c** (181 мг, 0,601 ммоль) и **b-185** (130 мг, 0,601 ммоль) в *i*-PrOH (5,0 мл) перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 80/1) с получением **185-1** (30,0 мг, выход 10%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)(4-(диметиламино)бутил)амино)пропановой кислоты (I-147)



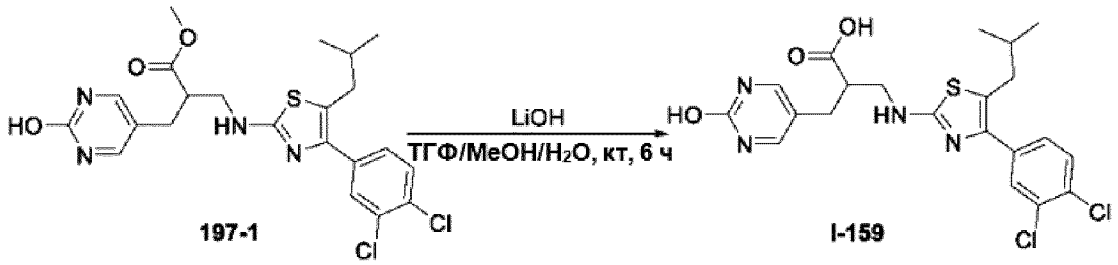
[00470] К раствору **185-1** (30,0 мг, 0,0599 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,07 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-147** (3,20 мг, выход 11%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-((2-гидроксипиримидин-5-ил)метил)пропаноата (197-1)



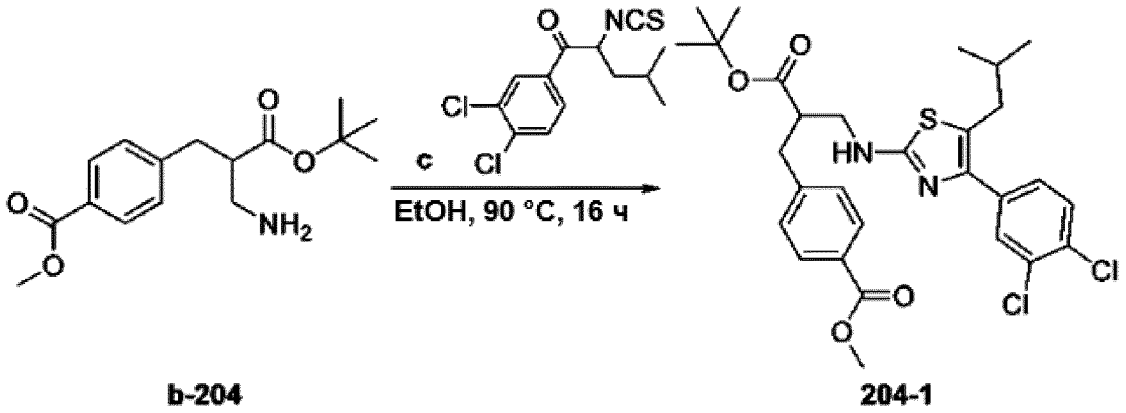
[00471] Смесь **198-1** (150 мг, 0,294 ммоль), TsOH (254 мг, 1,47 ммоль) и LiCl (62,3 мг, 1,47 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (80,0 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **197-1** (150 мг, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-((2-гидроксипиримидин-5-ил)метил)пропановой кислоты (I-159)



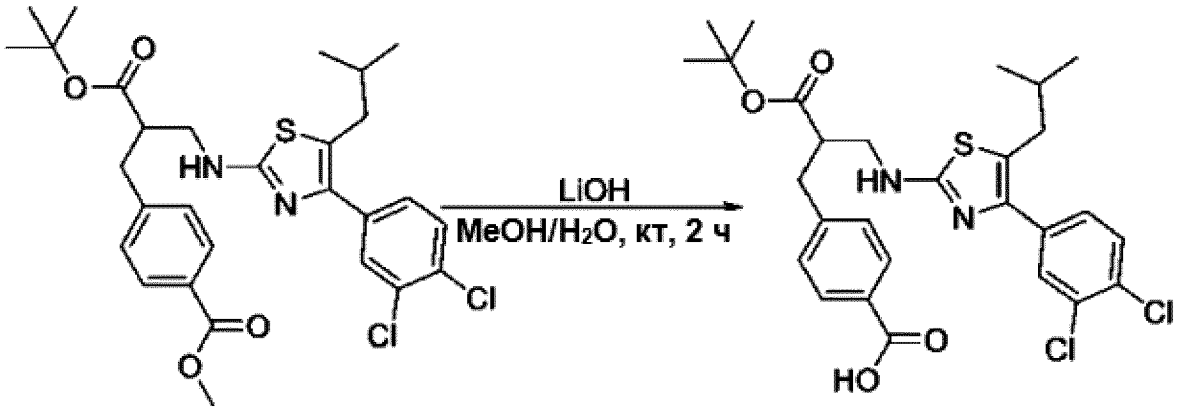
[00472] К раствору **197-1** (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,38 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-159** (70,0 мг, выход 48%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 4-(3-трет-бутокси-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-3-оксопропил)бензоата (204-1)



[00473] Смесь **c** (462 мг, 1,53 ммоль) и **b-204** (450 мг, 1,53 ммоль) в EtOH (15 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением **204-1** (400 мг, выход 45%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 4-(3-*трет*-бутокси-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-3-оксопропил)бензойной кислоты (204-2)



204-1 **204-2**

[00474] К раствору **204-1** (400 мг, 0,0599 ммоль) в MeOH/H_2O (об./об. = 1/1, 20,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,07 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (20,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (30,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **204-2** (300 мг, выход 77%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-(4-карбамоилбензил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропаноата (204-3)

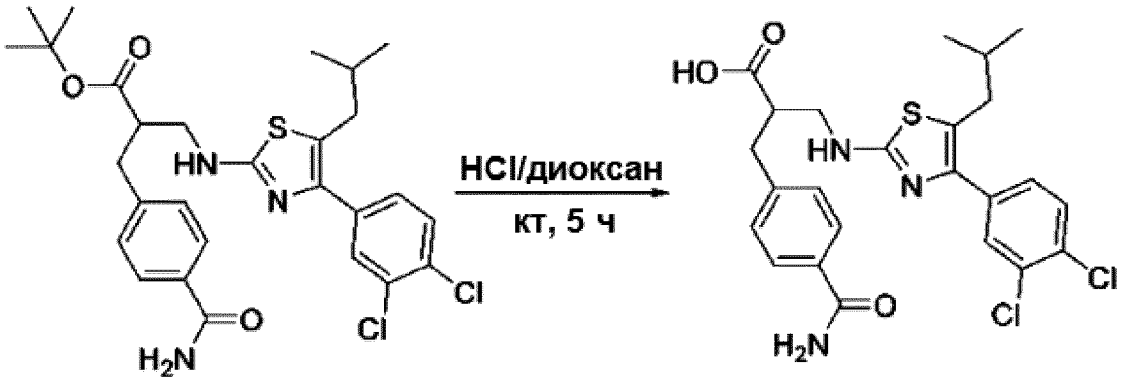


204-2 **204-3**

[00475] Смесь **204-2** (130 мг, 0,231 ммоль), NH_4Cl (18,5 мг, 0,346 ммоль), HATU (176 мг, 0,462 ммоль) и DIPEA (89,4 мг, 0,693 ммоль) в ДМФ (3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50,0 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта,

который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **204-3** (70,0 мг, выход 54%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-(4-карбамоилбензил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-166)



204-3 **I-166**

[00476] Смесь **204-3** (70,0 мг, 0,124 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-166** (20,0 мг, выход 32%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез *трет*-бутил 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-(3-(диметилкарбамоил)бензил)пропаноата (206-1)

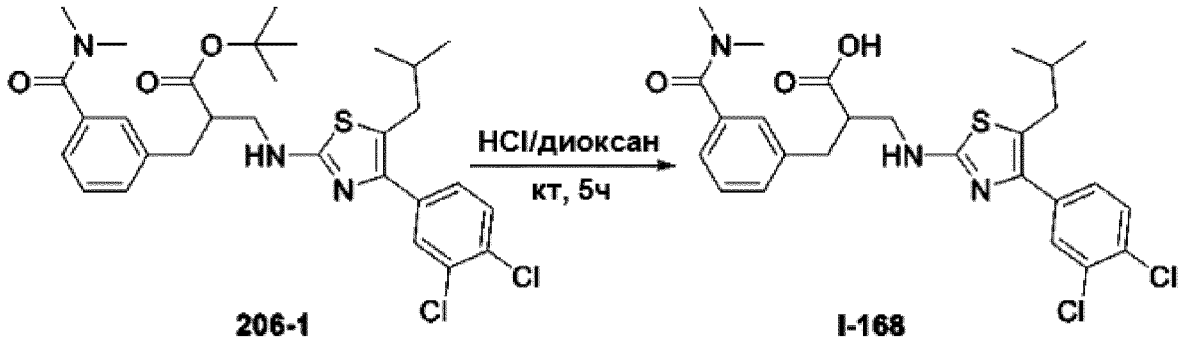


205-2 **206-1**

[00477] Смесь **205-2** (200 мг, 0,355 ммоль), диметиламин (24,0 мг, 0,533 ммоль), HATU (270 мг, 0,710 ммоль) и DIPEA (137 мг, 1,07 ммоль) в ДМФ (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки

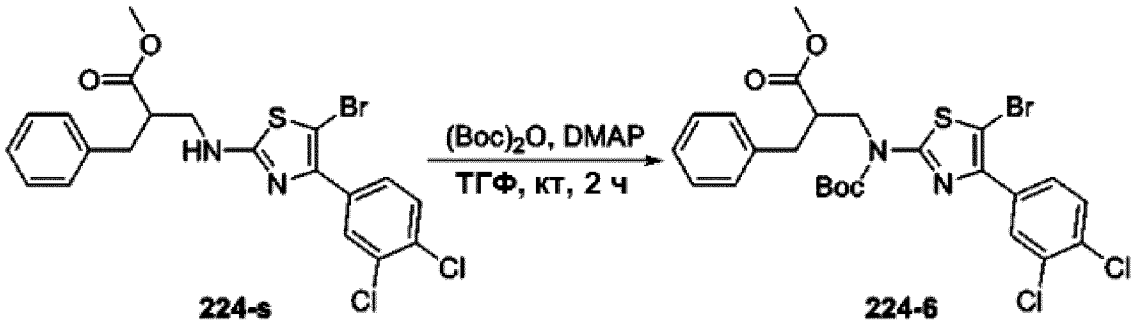
с получением **206-1** (200 мг, выход 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-(3-(диметилкарбамоил)бензил)пропановой кислоты (I-168)



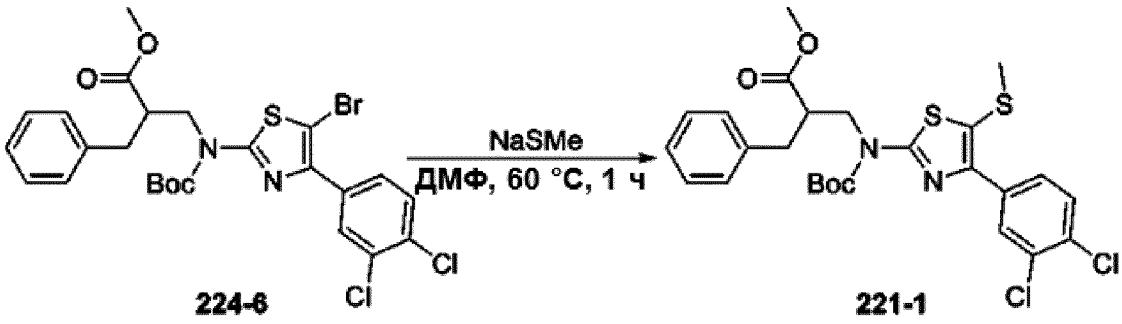
[00478] Смесь **206-1** (200 мг, 0,339 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-168** (30,0 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 2-бензил-3-((5-бром-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-2-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (224-6)



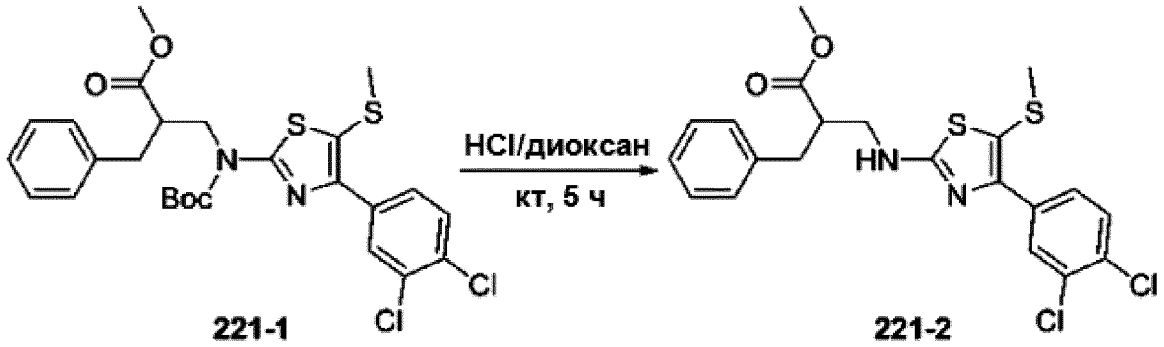
[00479] Смесь **224-s** (1,0 г, 2,00 ммоль), $(Boc)_2O$ (458 мг, 2,10 ммоль) и DMAP (366 мг, 3,00 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 6/1) с получением **224-6** (700 мг, выход 58%) в виде твердого желтого цвета.

Синтез метил 2-бензил-3-(*трет*-бутоксикарбонил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метилтио)тиазол-2-ил)амино)пропаноата (221-1)



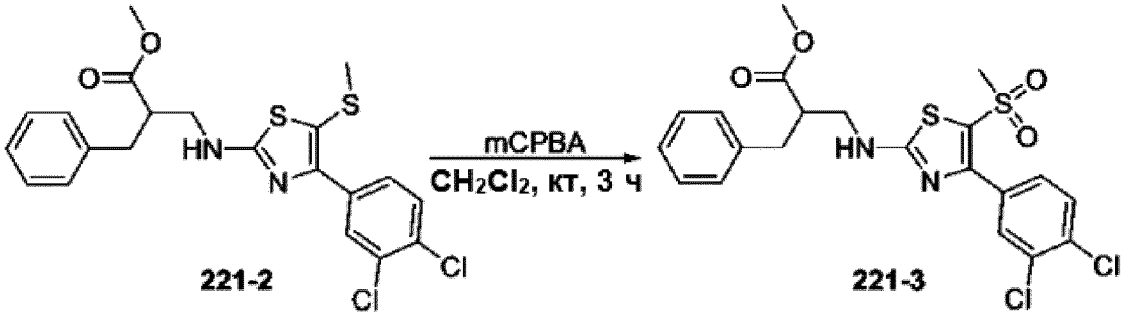
[00480] Смесь **224-6** (200 мг, 0,333 ммоль) и NaSMe (28,0 мг, 0,400 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **221-1** (100 мг, выход 53%) в виде масла желтого цвета.

Синтез метил 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метилтио)тиазол-2-иламино)пропаноата (221-2)



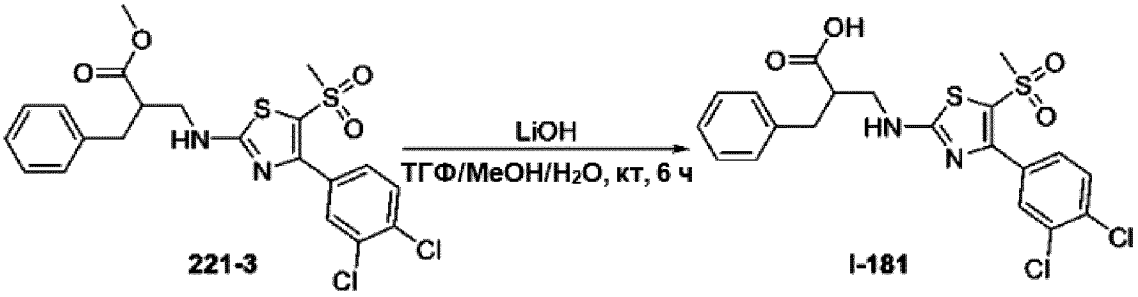
[00481] Смесь **221-1** (100 мг, 0,176 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **221-2** (90,0 мг, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метилсульфонил)тиазол-2-иламино)пропаноата (221-3)



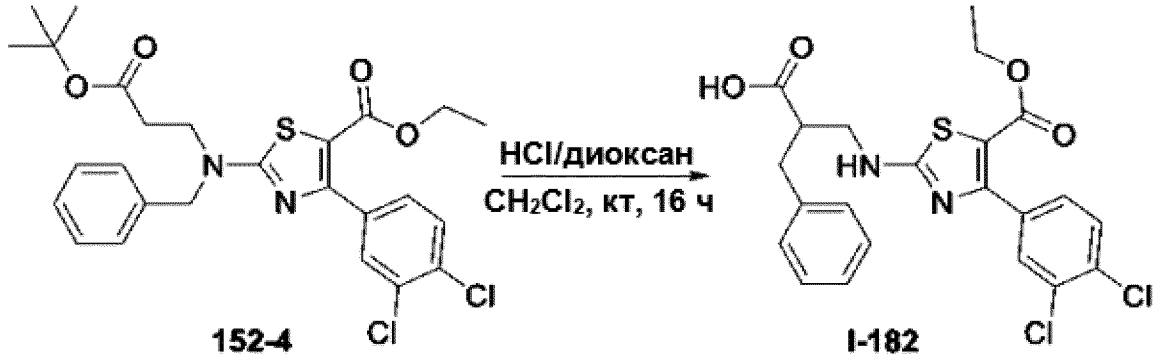
[00482] К раствору **221-2** (90,0 мг, 0,193 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) добавляли mCPBA (83,1 мг, 0,481 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 80/1) с получением **221-3** (60,0 мг, выход 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метилсульфонил)тиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-181)



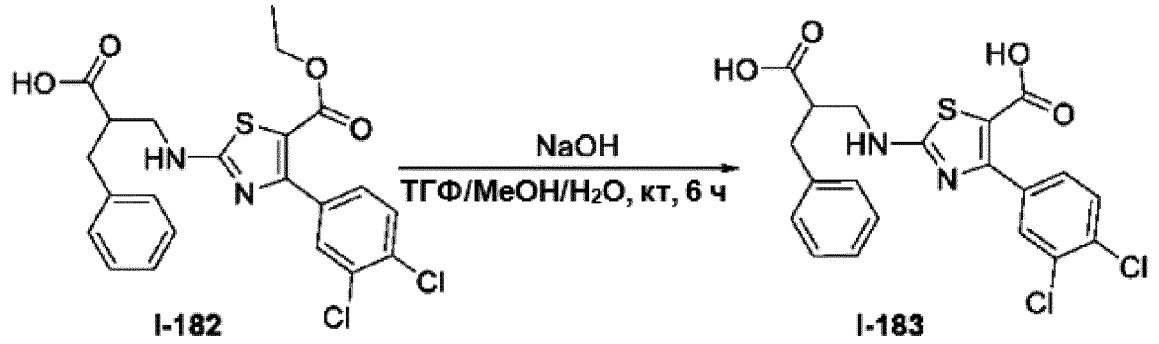
[00483] К раствору **221-3** (60,0 мг, 0,120 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-181** (7,00 мг, выход 12%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(этоксикарбонил)тиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-182)



[00484] Смесь **152-4** (250 мг, 0,467 ммоль) и HCl (4,0 М в диоксане, 2,0 мл) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-182** (125 мг, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-(2-карбокси-3-фенилпропиламино)-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-5-карбоновой кислоты (I-183)



[00485] К раствору **I-182** (50,0 мг, 0,104 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли NaOH (2,0 М в H_2O, 0,13 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc) с получением **I-183** (38,0 мг, выход 81%) в виде твердого вещества белого цвета.

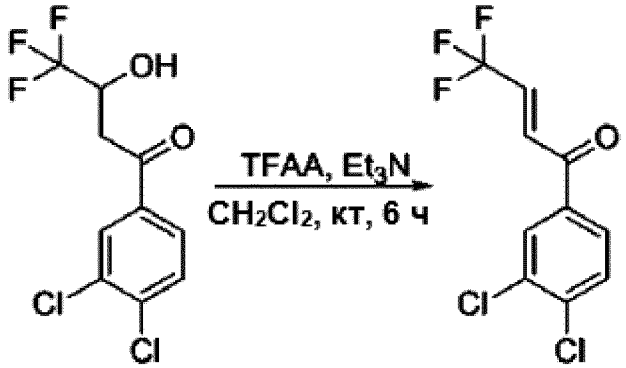
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4,4,4-трифтор-3-гидроксибутан-1-она (227-2)



227-1 **227-2**

[00486] К смеси **227-1** (2,60 г, 13,8 ммоль) и пирролидина (687 мг, 9,66 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) добавляли 1-этокси-2,2,2-трифторэтанол (1,99 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 30/1) с получением **227-2** (2,50 г 63%) в виде бесцветного масла.

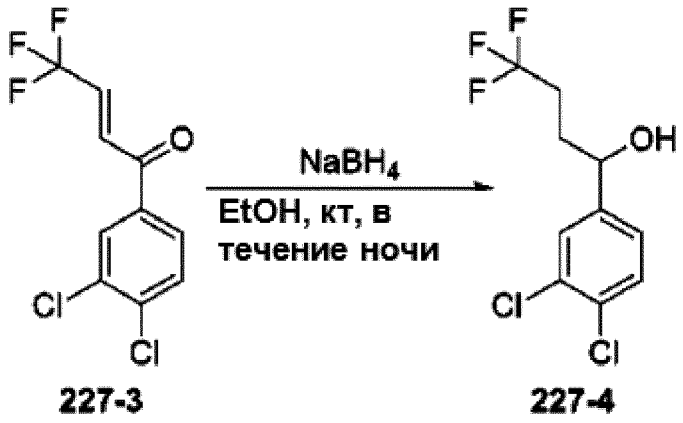
Синтез (*E*)-1-(3,4-дихлорфенил)-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-она (227-3)



227-2 **227-3**

[00487] К смеси **227-2** (2,40 г, 8,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (50,0 мл) добавляли TFAA (3,51 г, 16,7 ммоль) и Et_3N (2,53 г, 25,1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **227-3** (2,00 г, выход 63%) в виде масла желтого цвета.

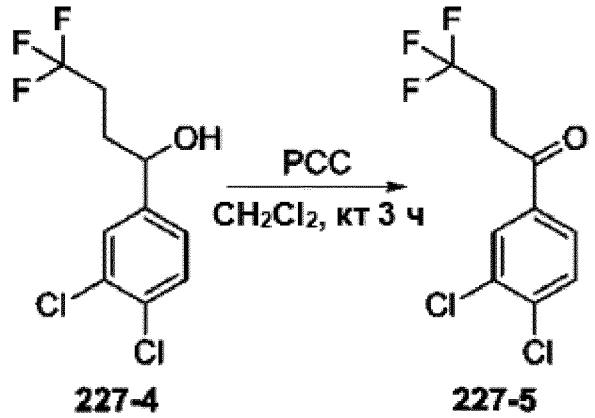
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1-ола (227-4)



227-3 **227-4**

[00488] Смесь **227-3** (2,00 г, 7,43 ммоль) и $NaBH_4$ (2,82 г, 74,3 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в EtOAc (100 мл), который промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (30,0 мл). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **227-4** (2,00 г, выход 99%) в виде бесцветного масла.

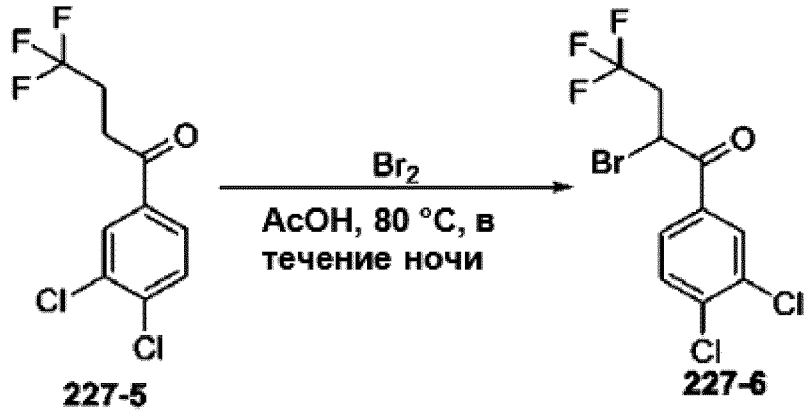
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (227-5)



227-4 **227-5**

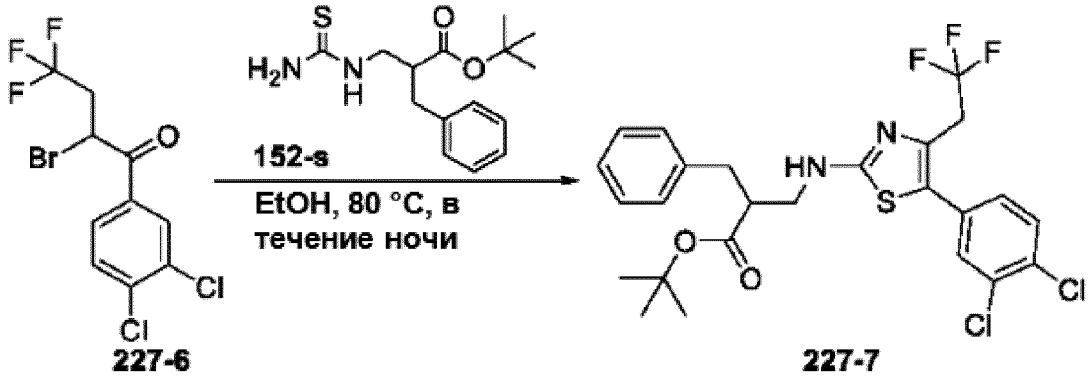
[00489] К раствору **227-4** (2,00 г, 7,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляли PCC (2,37 г, 11,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **227-5** (1,30 г, выход 65%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1-она (227-6)



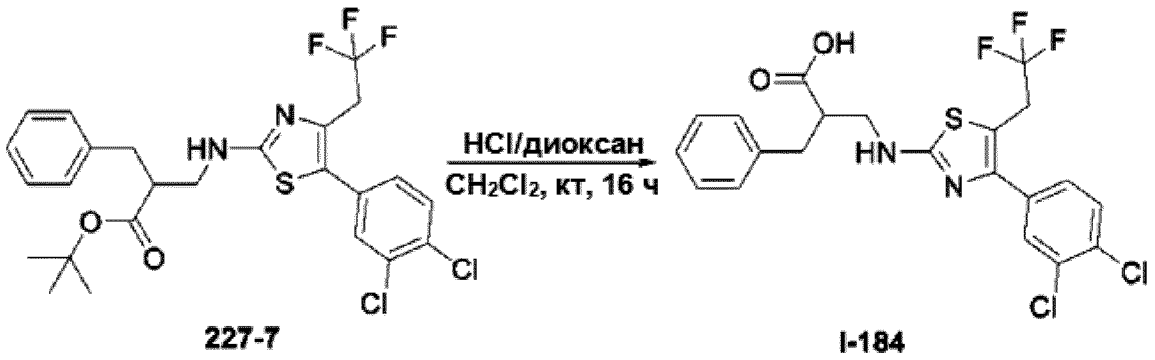
[00490] Смесь **227-5** (1,00 г, 3,69 ммоль) и Br_2 (619 мг 3,87 ммоль) в AcOH (10,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в EtOAc (150 мл), который промывали H_2O (80,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **227-6** (720 мг, выход 56%) в виде масла желтого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-бензил-3-(5-(3,4-дихлорфенил)-4-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-иламино)пропаноата (227-7)



[00491] Смесь **227-6** (250 мг, 0,713 ммоль) и **152-s** (210 мг, 0,713 ммоль) в EtOH (2,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **227-7** (300 мг, выход 77%) в виде масла желтого цвета.

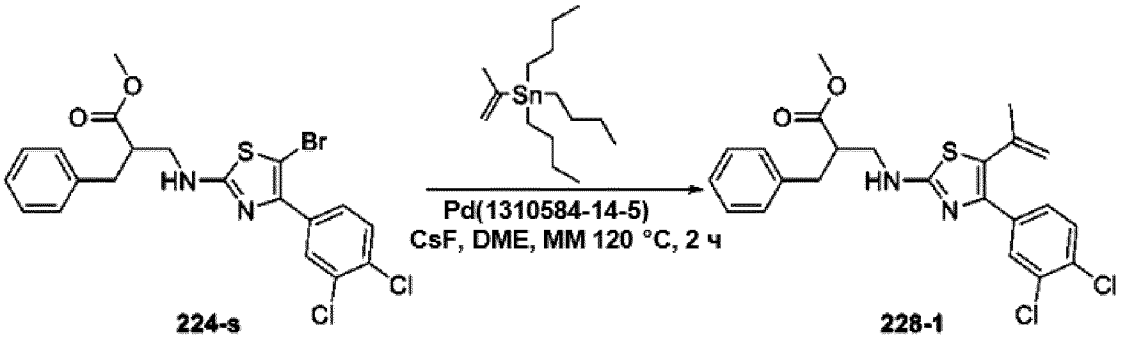
Синтез 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(2,2,2-трифторэтил)тиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-184)



227-7 I-184

[00492] Смесь **227-7** (300 мг, 0,550 ммоль) и HCl (4,0 М в диоксане, 5,0 мл) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-184** (55,0 мг, выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета.

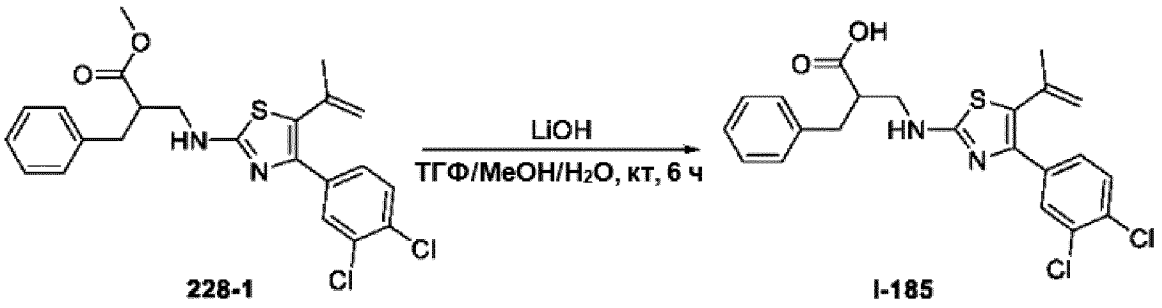
Синтез метил 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)тиазол-2-иламино)пропаноата (228-1)



224-s 228-1

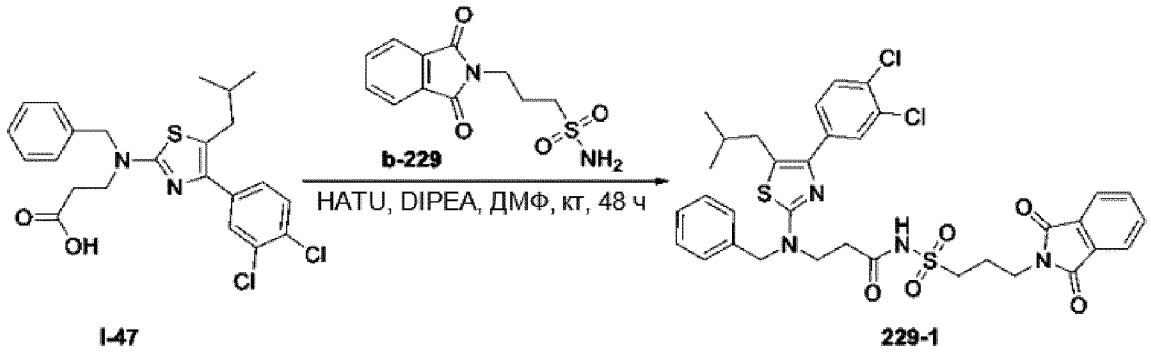
[00493] Смесь **224-s** (200 мг, 0,400 ммоль), трибутил(проп-1-ен-2-ил)станнана (199 мг, 0,600 ммоль), катализатор Pd (CAS: 1310584-14-5, 62,9 мг, 0,080 ммоль) и CsF (122 мг, 0,800 ммоль) в DME (5,0 мл) перемешивали при 120 °C в микроволновом реакторе в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (80 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **228-1** (55,0 мг, выход 30%) в виде твердого вещества желтого цвета

Синтез 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(проп-1-ен-2-ил)тиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-185)



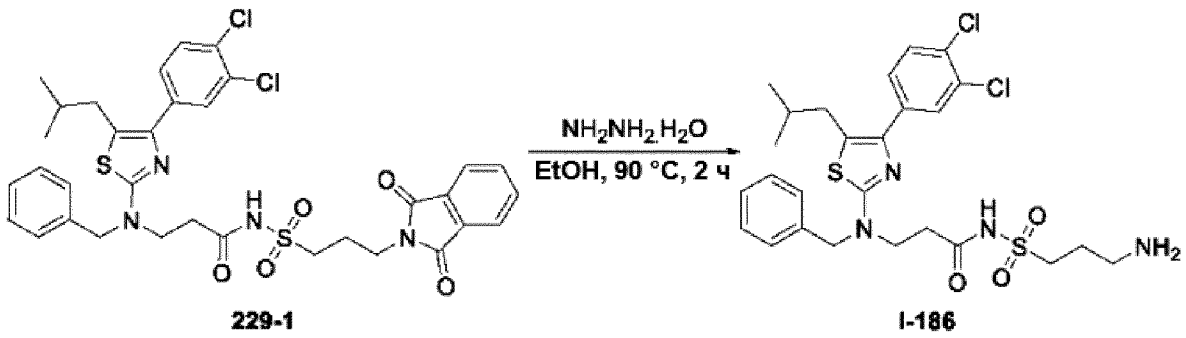
[00494] К раствору **228-1** (55,0 мг, 0,119 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-185** (10,0 мг, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-*N*-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропилсульфонил)пропанамида (229-1)



[00495] Смесь **I-47** (294 мг, 0,634 ммоль), **b-229** (170 мг, 0,634 ммоль), HATU (482 мг, 1,27 ммоль) и DIPEA (245 мг, 1,90 ммоль) в ДМФ (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **229-1** (45,0 мг, выход 10%) в виде твердого вещества желтого цвета.

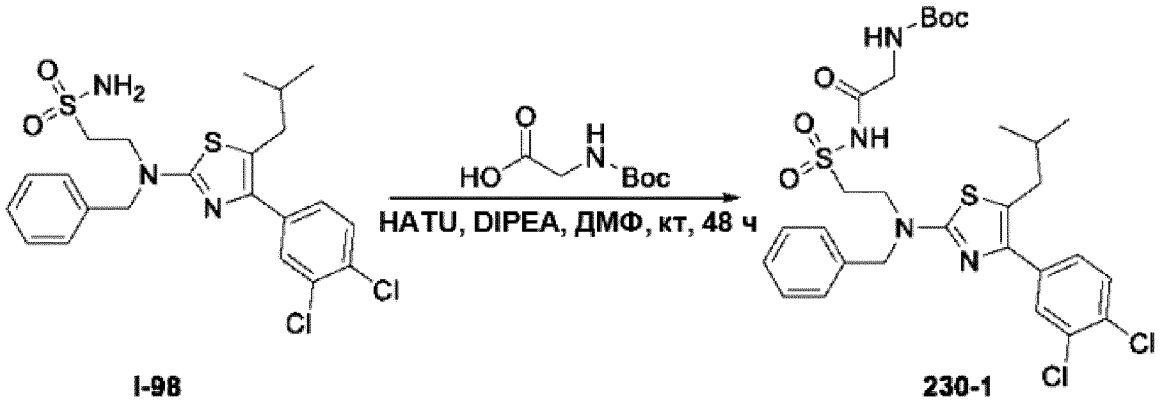
Синтез *N*-(3-аминопропилсульфонил)-3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропанамида (I-186)



229-1 I-186

[00496] Смесь **229-1** (45,0 мг, 0,063 ммоль) и гидразингидрата (6,31 мг, 0,126 ммоль) в EtOH (2,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-186** (4,0 мг, выход 11%) в виде твердого вещества белого цвета.

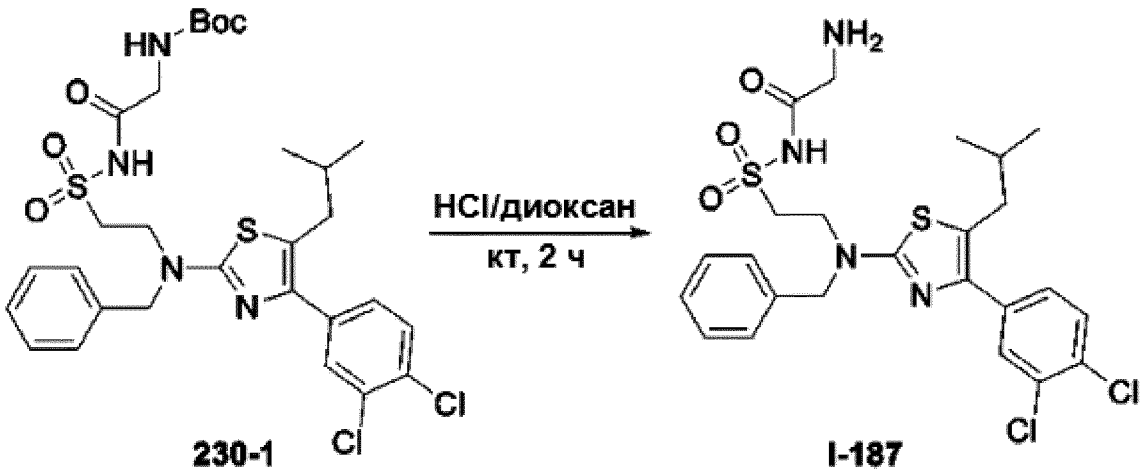
Синтез *трет*-бутил 2-(2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил) амино)этилсульфонамидо)-2-оксоэтилкарбамата (230-1)



I-98 230-1

[00497] Смесь **I-98** (200 мг, 0,401 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислоты (84,3 мг, 0,481 ммоль), HATU (305 мг, 0,802 ммоль) и DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль) в ДМФ (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **230-1** (200 мг, выход 76%) в виде твердого вещества желтого цвета.

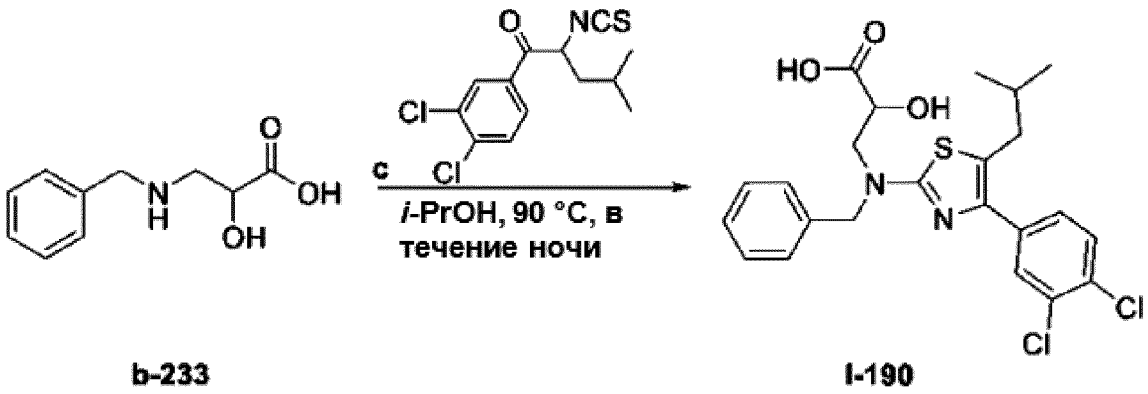
Синтез 2-амино-*N*-(2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)этилсульфонил)ацетамида (I-187)



230-1 I-187

[00498] Смесь **230-1** (200 мг, 0,305 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-187** (100 мг, выход 59%) в виде твердого вещества белого цвета.

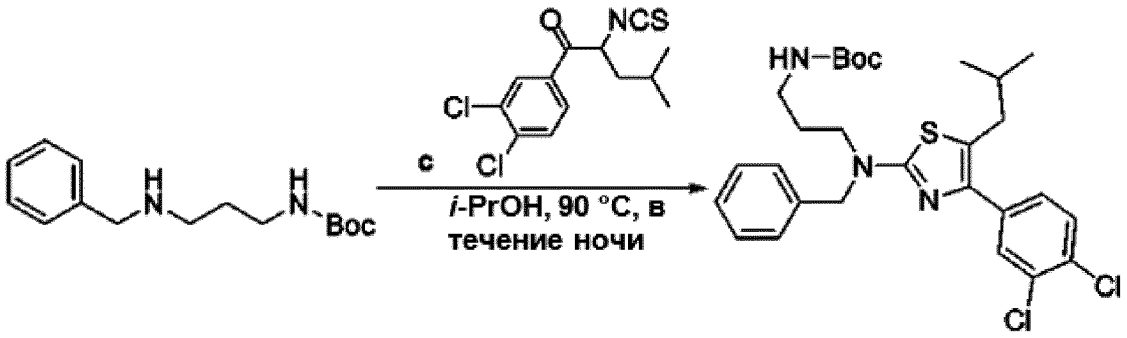
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-2-гидроксипропановой кислоты (I-190)



b-233 I-190

[00499] Смесь **c** (771 мг, 2,56 ммоль) и **b-233** (500 мг, 2,56 ммоль) в *i*-PrOH (15,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-190** (200 мг, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета.

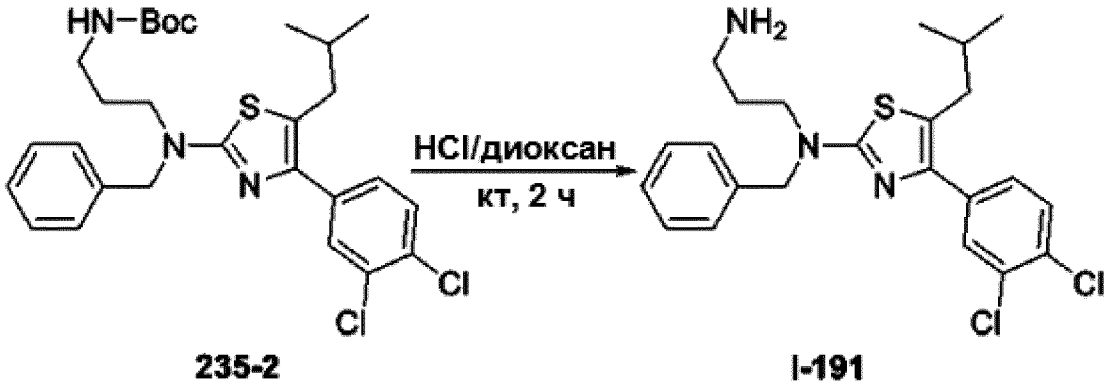
Синтез *трет*-бутил 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропилкарбамата (235-2)



b-235 **235-2**

[00500] Смесь **c** (228 мг, 0,757 ммоль) и **b-235** (200 мг, 0,757 ммоль) в *i*-PrOH (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **235-2** (80,0 мг, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета.

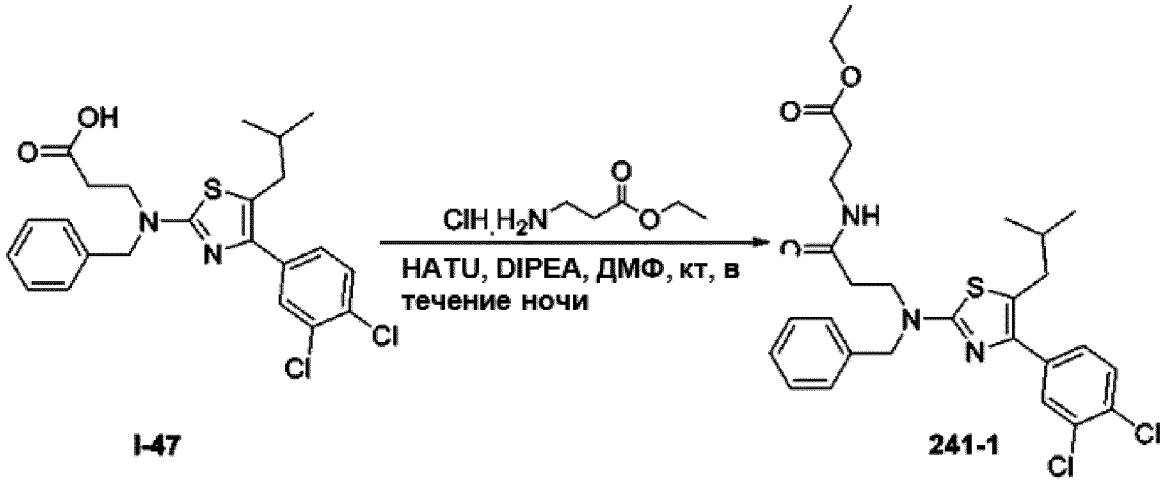
Синтез N^1-бензил-N^1-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пропан-1,3-диамина (I-191)



235-2 **I-191**

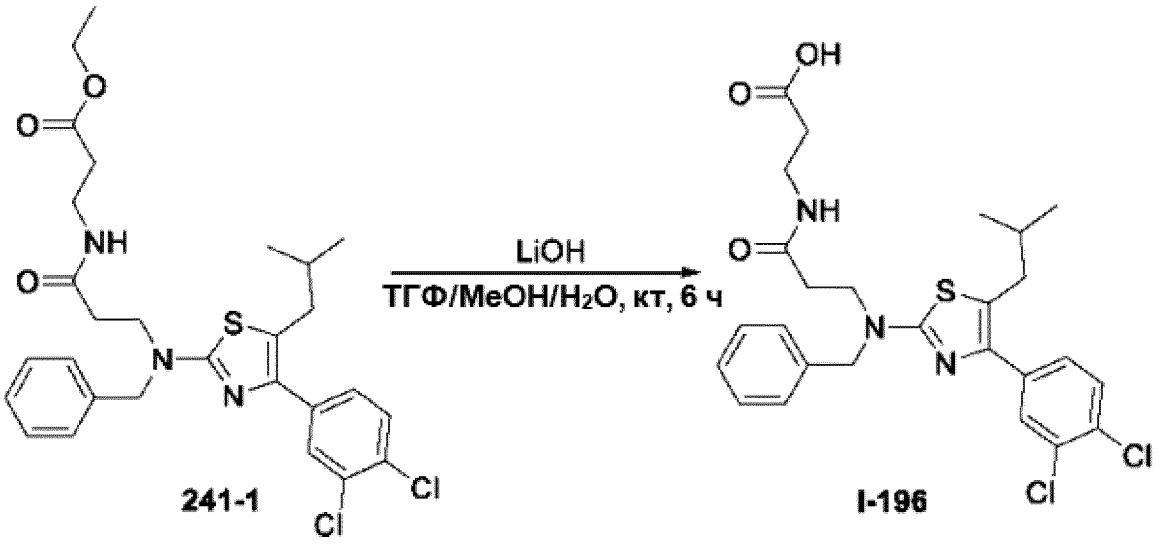
[00501] Смесь **235-2** (80,0 мг, 0,146 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-191** (10,0 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-(3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропанамидо)пропаноата (241-1)



[00502] Смесь **I-47** (150 мг, 0,324 ммоль), гидрохлорида этил-3-аминопропаноата (59,8 мг, 0,389 ммоль), HATU (246 мг, 0,648 ммоль) и DIPEA (125 мг, 0,972 ммоль) в ДМФ (2,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50,0 мл), и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **241-1** (30,0 мг, выход 16%) в виде твердого вещества желтого цвета.

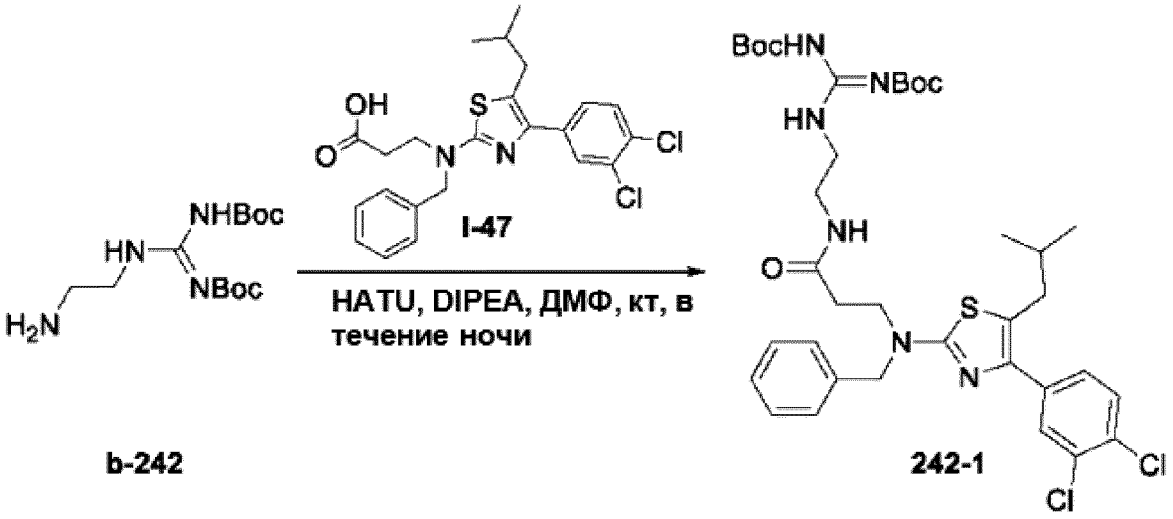
Синтез 3-(3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропанамидо)пропановой кислоты (I-196)



[00503] К раствору **241-1** (30,0 мг, 0,0533 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,067 мл). Реакционную смесь перемешивали при

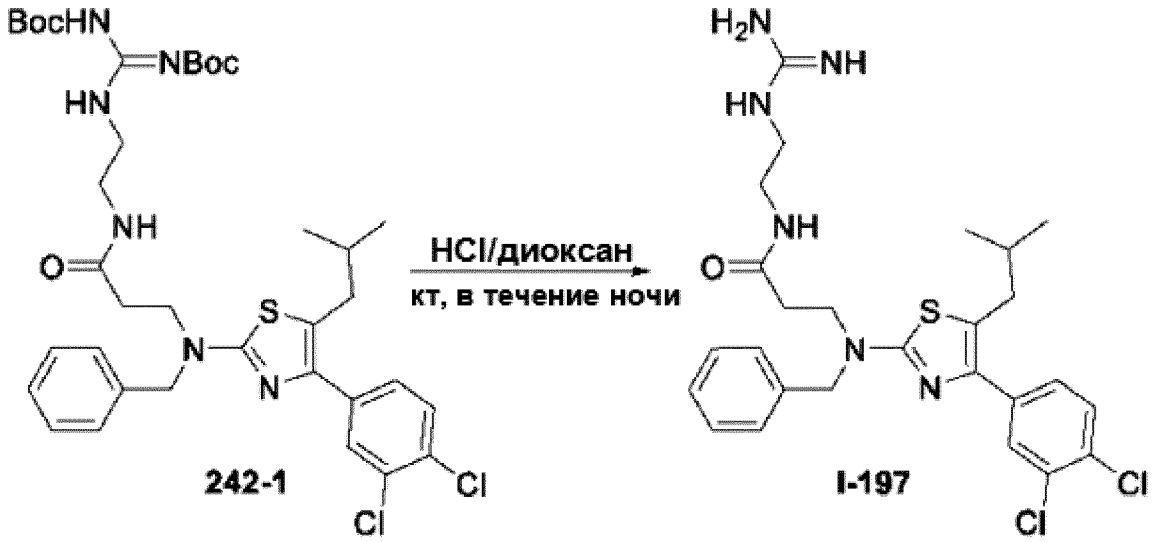
комнатной температуре в течение 6 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-196** (10,0 мг, выход 35%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез трет-бутил 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-14,14-диметил-5,12-диоксо-1-фенил-13-окса-2,6,9,11-тетраазапентадекан-10-илиденкарбамата (242-1)



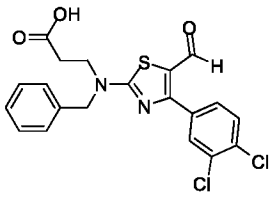
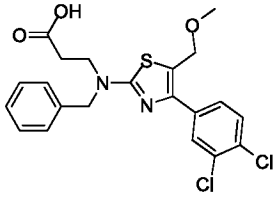
[00504] Смесь **I-47** (230 мг, 0,496 ммоль), **b-242** (150 мг, 0,496 ммоль), HATU (377 мг, 0,992 ммоль) и DIPEA (192 мг, 1,49 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (150 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **241-1** (300 мг, выход 81%) в виде твердого вещества желтого цвета.

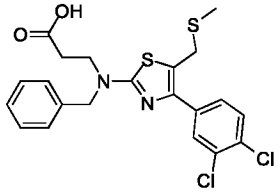
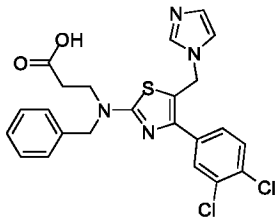
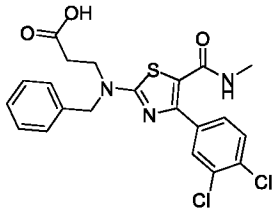
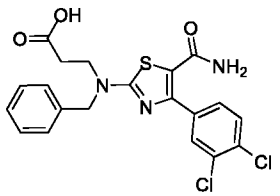
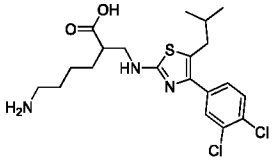
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-*N*-(2-гуанидиноэтил)пропанамида (I-197)

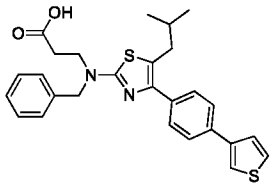
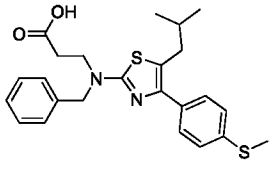
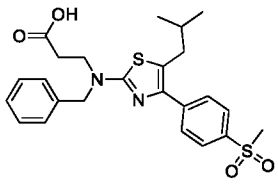
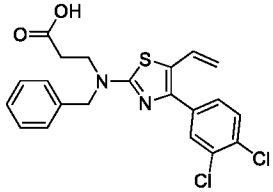


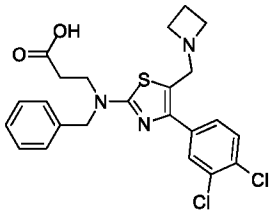
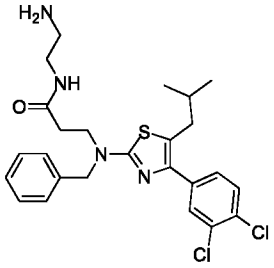
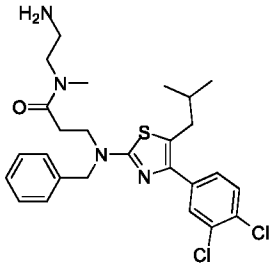
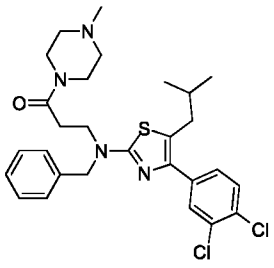
[00505] Смесь **242-1** (300 мг, 0,401 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-197** (100 мг, выход 46%) в виде твердого вещества белого цвета.

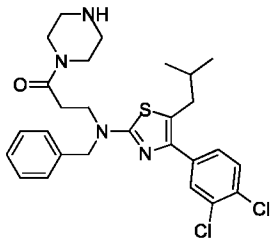
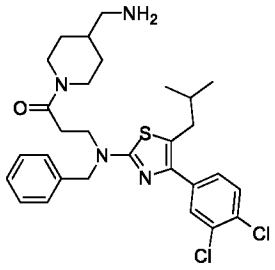
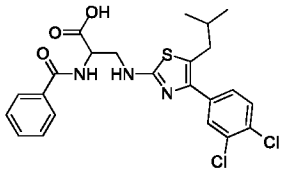
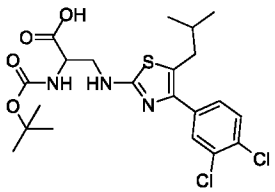
Таблица 3-3: Данные по характеристикам соединений

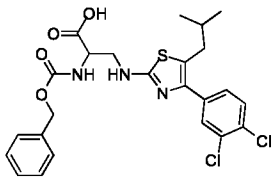
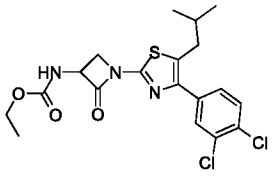
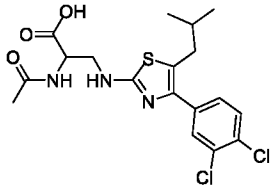
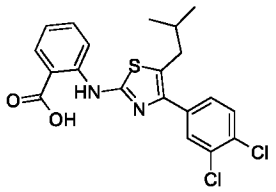
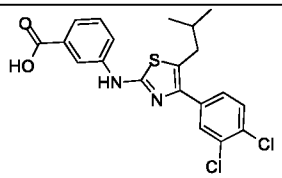
I-#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**	**^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)**
119		**Способ C,** чистота составляет 97,0%, ВУ = 1,806 мин; МС рассчит.: 434,1; МС найдено: 435,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,65-2,68 (2H, м), 3,77-3,85 (2H, м), 4,78-4,86 (2H, м), 7,28-7,38 (5H, м), 7,73-7,77 (2H, м), 8,00 (1H, с), 9,62 (1H, с), 12,44 (1H, уш.).
120		**Способ C,** чистота составляет 97,6%, ВУ = 1,905 мин; МС рассчит.: 450,1; МС найдено: 451,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,53 (2H, т, *J* = 7,6 Гц), 3,28 (3H, с), 3,64 (2H, т, *J* = 7,6 Гц), 4,41 (2H, с), 4,69 (2H, с), 7,23-7,35 (5H, м), 7,56 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,67 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,78 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).

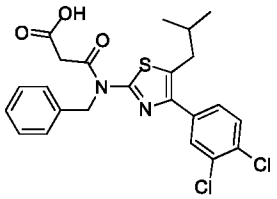
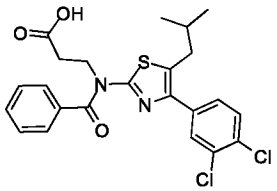
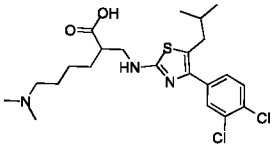
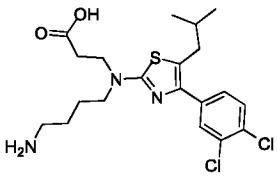
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
121		**Способ B,** чистота составляет 97,4%, ВУ = 2,138 мин; МС рассчит.: 466,1; МС найдено: 467,0 [M + H] $^+$.	δ: 2,05 (3H, с), 2,61 (2H, т, J = 7,2 Гц), 3,66 (2H, т, J = 7,2 Гц), 3,89 (2H, с), 4,67 (2H, с), 7,27-7,36 (5H, м), 7,59 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,68 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,81 (1H, д, J = 2,0 Гц), 12,38 (1H, уш.).
122		**Способ C,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 1,748 мин; МС рассчит.: 486,1; МС найдено: 419,2 [M –$C_3H_3N_2$] $^+$.	δ: 2,56 (2H, т, J = 6,8 Гц), 3,62 (3H, т, J = 6,8 Гц), 4,65 (2H, с), 5,34 (2H, с), 6,87 (1H, с), 7,07 (1H, с), 7,25-7,35 (5H, м), 7,54 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,62 (1H, с), 7,66-7,70 (1H, м), 7,74 (1H, д, J = 2,0 Гц).
123		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,110 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 477,2 [M + H] $^+$.	δ: 2,54 (3H, т, J = 4,8 Гц), 2,60 (3H, т, J = 4,4 Гц), 3,30-3,32 (2H, м), 3,69 (2H, т, J = 6,8 Гц), 4,67 (2H, с), 7,27-7,29 (3H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 7,57-7,64 (2H, м), 7,83-7,90 (2H, м), 8,51 (1H, с).
124		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,624 мин; МС рассчит.: 505,1; МС найдено: 506,2 [M + H] $^+$.	δ: 2,42-2,45 (2H, м), 3,61 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,64 (2H, с), 6,88 (1H, с), 7,25-7,30 (5H, м), 7,44 (1H, с), 7,50 (1H, д, J = 8,4 Гц), 8,18-8,21 (1H, м), 8,72 (1H, с).
125		**Способ C,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 1,860 мин; МС рассчит.:	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,33-1,45 (6H, м), 1,70-1,74 (1H, м), 2,27 (1H, с), 2,56 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,65-2,87 (2H, м), 3,13-3,16 (2H, м), 3,23-3,25

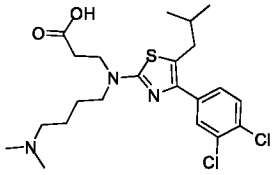
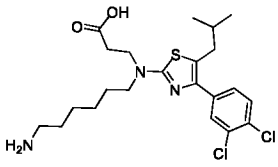
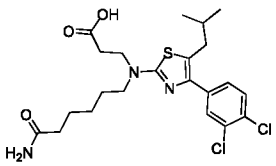
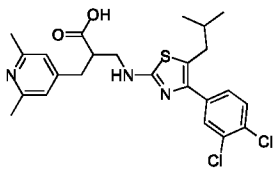
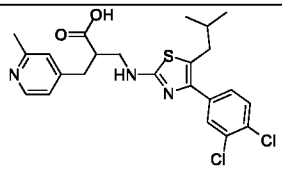
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		443,1; МС найдено: 444,3 [M + H] $^+$.	(3H, м), 7,47 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,55 (1H, уш.), 7,62 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1H, д, J = 2,0 Гц).
126		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,087 мин; МС рассчит.: 476,2; МС найдено: 477,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 3,4 Гц), 1,73-1,80 (1H, м), 2,44 (2H, уш.), 2,62 (2H, д, J = 6,4 Гц), 3,56 (2H, т, J = 5,6 Гц), 4,67 (2H, с), 7,24-7,34 (5H, м), 7,54-7,56 (3H, м), 7,61-7,63 (1H, м), 7,72 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,86 (1H, с).
127		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,034 мин; МС рассчит.: 440,1; МС найдено: 441,4 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,67-1,76 (1H, м), 2,49 (3H, с), 2,57-2,62 (4H, м), 3,62 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,63 (2H, с), 7,23-7,35 (7H, м), 7,46 (2H, дд, J = 6,8, 2,0 Гц), 12,33 (1H, уш.).
128		**Способ C,** чистота составляет 99,9%, ВУ = 1,771 мин; МС рассчит.: 472,2; МС найдено: 473,4 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,73-1,77 (1H, м), 2,56 (2H, т, J = 7,2 Гц), 2,65 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,21 (3H, с), 3,62 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,66 (2H, с), 7,24-7,36 (5H, м), 7,78 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,93 (2H, д, J = 8,4 Гц).
129		**Способ C,** чистота составляет 81,2%, ВУ = 2,008 мин; МС рассчит.: 432,1; МС найдено: 433,3 [M + H] $^+$.	δ: 2,56-2,67 (2H, м), 3,68 (2H, дд, J = 14,4, 6,8 Гц), 4,74 (2H, уш.), 5,09-5,23 (1H, м), 7,28-7,39 (5H, м), 7,52 (1H, т, J = 6,0 Гц), 7,69-7,74 (2H, м).

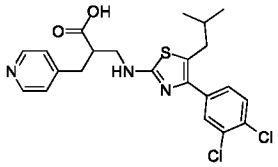
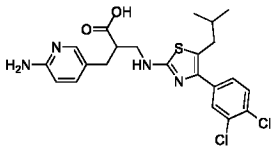
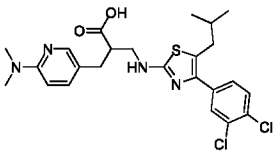
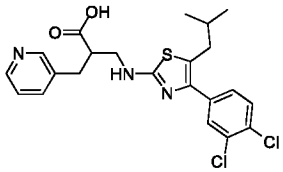
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
130		**Способ C,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 1,885 мин; МС рассчит.: 475,1; МС найдено: 419,2 [M – C_3H_6N] $^+$.	δ: 1,95 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,60 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 3,14 (4H, т, *J* = 7,2 Гц), 3,63-3,67 (4H, м), 4,68 (2H, с), 7,28-7,37 (5H, м), 7,59 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,67 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,83 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
131		**Способ B,** чистота составляет 93,8%, ВУ = 1,926 мин; МС рассчит.: 504,2; МС найдено: 505,1 [M + H] $^+$.	d_4-MeOD; δ: 0,90 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,77-1,81 (1H, м), 2,59-2,62 (4H, м), 2,70 (2H, т, *J* = 6,4 Гц), 3,22 (2H, т, *J* = 6,4 Гц), 3,78 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,67 (2H, с), 7,26-7,35 (5H, м), 7,45 (1H, д, *J* = 1,0 Гц), 7,47-7,69 (1H, м), 7,70 (1H, с).
132		**Способ B,** чистота составляет 98,6%, ВУ = 2,003 мин; МС рассчит.: 518,2; МС найдено: 519,2 [M + H] $^+$.	d_4-MeOD; δ: 0,90 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,77-1,81 (1H, м), 2,62 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 2,72-2,80 (4H, м), 2,88 (1H, с), 3,01 (2H, с), 3,37-3,43 (2H, м), 3,78 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,68 (2H, уш.), 7,27-7,34 (5H, м), 7,47 (1H, дд, *J* = 3,6, 1,6 Гц), 7,54 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц), 7,69 (1H, с).
133		чистота составляет 100%, ВУ = 1,956 мин; МС рассчит.: 544,1; МС найдено: 545,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,69-1,74 (1H, м), 1,69 (3H, м), 2,17-2,21 (4H, м), 2,60 (2H, дд, *J* = 7,2 Гц), 2,64-2,69 (2H, кв, *J* = 5,2 Гц), 3,38 (4H, т, *J* = 5,2 Гц), 3,62 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,64 (2H, с), 7,24-7,36 (5H, м), 7,49 (1H, дд, *J* = 6,8, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1 H, д, *J* = 2,0 Гц).

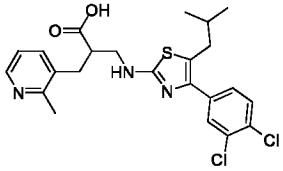
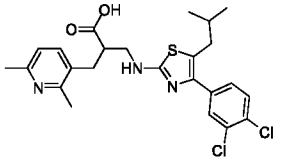
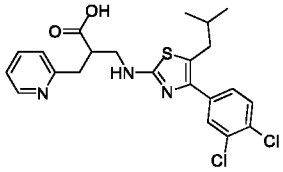
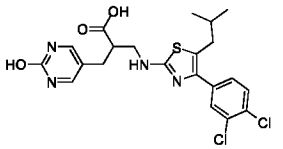
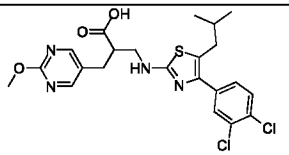
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
134		**Способ B,** чистота составляет 99,2%, ВУ = 1,920 мин; МС рассчит.: 530,1; МС найдено: 531,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,69-1,76 (1H, м), 2,54-2,61 (6H, м), 2,64-2,68 (2H, м), 3,30 (4H, с), 3,62 (2H, т, *J* = 7,6 Гц), 4,64 (2H, с), 7,23-7,35 (5H, м), 7,50 (1H, дд, *J* = 6,8, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
135		**Способ B,** чистота составляет 98,8%, ВУ = 1,881 мин; МС рассчит.: 558,2; МС найдено: 559,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 0,90-1,01 (2H, м), 1,65-1,75 (4H, м), 2,57-2,61 (4H, м), 2,64-2,70 (2H, м), 2,90 (1H, т, *J* = 12,8 Гц), 3,60-3,62 (2H, м), 3,85 (1H, д, *J* = 13,2 Гц), 4,32 (1H, д, *J* = 12,8 Гц), 4,65 (2H, с), 7,24-7,36 (5H, м), 7,50 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,38 (1H, уш.).
136		**Способ B,** чистота составляет 93,1%, ВУ = 1,972 мин; МС рассчит.: 491,1; МС найдено: 492,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,84 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,68-1,73 (1H, м), 2,57 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,65-3,72 (1H, м), 3,81-3,84 (1H, м), 4,62-4,67 (1H, м), 7,29 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 7,45-7,51 (2H, м),7,64-7,66 (1H, м), 7,73 (3H, дд, *J* = 5,2, 2,8 Гц), 7,80 (1H, уш.), 8,85 (1H, д, *J* = 7,2 Гц).
137		**Способ C,** чистота составляет 99,8%, ВУ = 2,049 мин; МС рассчит.: 487,1; МС найдено: 488,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, дд, *J* = 6,4, 2,4 Гц), 1,33 (9H, с), 1,68-1,76 (1H, м), 2,58 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,53-3,59 (3H, м), 4,09-4,12 (1H, м), 7,04 (1H, д, *J* = 6,4 Гц), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).

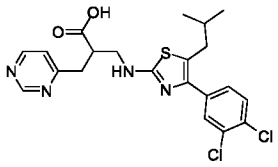
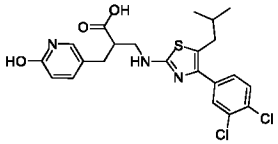
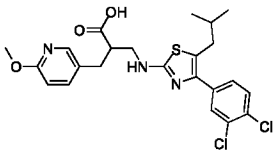
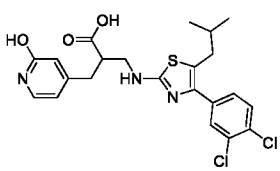
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
138		**Способ C,** чистота составляет 98,8%, ВУ = 2,067 мин; МС рассчит.: 521,1; МС найдено: 522,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,72-1,76 (1H, м), 2,59 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,51-3,61 (3H, м), 4,13-4,15 (1H, м), 5,02 (2H, с), 7,26-7,37 (5H, м), 7,44-7,51 (2H, м), 7,58 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,65 (1H, уш.), 7,73 (1H, д, *J* = 1,6 Гц).
139		**Способ C,** чистота составляет 92,6%, ВУ = 2,354 мин; МС рассчит.: 441,1; МС найдено: 442,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,81 (6H, дд, *J* = 14,8, 6,8 Гц), 1,13 (3H, т, *J* = 7,2 Гц), 1,64-1,71 (1H, м), 2,11 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,53 (1H, дд, *J* = 14,8, 13,6 Гц), 3,63-3,69 (1H, м), 3,97 (2H, кв, *J* = 7,2 Гц), 4,32-4,40 (1H, м), 7,27 (1H, дд, *J* = 8,0, 2,0 Гц), 7,41 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,57 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, *J* = 8,4 Гц).
140		**Способ C,** чистота составляет 98,3%, ВУ = 1,821 мин; МС рассчит.: 429,1; МС найдено: 430,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87-0,89 (6H, м), 1,71-1,83 (1H, м), 1,83 (3H, с), 2,60 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,50-3,54 (3H, м), 4,23-4,28 (1H, м), 7,49-7,56 (2H, м), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,96 (1H, д, *J* = 7,2 Гц).
141		**Способ C,** чистота составляет 98,7%, ВУ = 2,104 мин; МС рассчит.: 420,0; МС найдено: 421,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,89 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,76-1,83 (1H, м), 2,68 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 6,87 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,37 (1H, т, *J* = 8,0 Гц), 7,58 (1H, дд, *J* = 8,0, 2,0 Гц), 7,70 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,78 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,95 (1H, дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц), 8,26 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 13,99 (1H, уш.).
142		**Способ C,** чистота составляет 97,4%, ВУ = 2,138 мин;	δ: 0,89 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,76-1,83 (1H, м), 2,70 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,39 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,47-7,50 (1H, м),

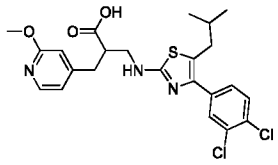
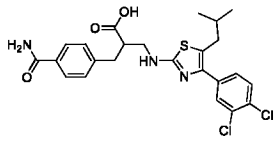
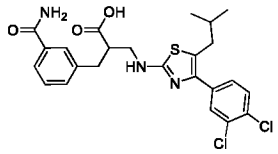
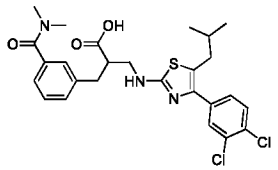
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		МС рассчит.: 466,1; МС найдено: 467,0 [M + H] $^+$.	7,59 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,69 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,81-7,84 (2H, м), 8,28 (1H, с), 10,34 (1H, с), 12,90 (1H, уш.).
143		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,287 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 477,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 10,4 Гц), 1,82-1,97 (1H, м), 2,75 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,63 (2H, с), 5,47 (2H, с), 7,22-7,35 (5H, м), 7,50 (1H, дд, J = 8,4, 2,0Гц), 7,67 (2H, дд, J = 9,2, 5,2 Гц), 13,02 (1H, уш.).
144		**Способ C,** чистота составляет 96,5%, ВУ = 1,953 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 477,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,85-1,91 (1H, м), 2,74-2,81 (4H, м), 4,22 (2H, т, J = 7,2 Гц), 7,53-7,63 (5H, м), 7,73 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, с), 12,34 (1H,уш.).
145		**Способ C,** чистота составляет 99,0%, ВУ = 1,931 мин; МС рассчит.: 471,2; МС найдено: 472,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,26-1,39 (4H, м), 1,46-1,51 (2H, м), 1,72-1,76 (1H, м), 2,08 (6H, с), 2,14-2,17 (2H, м), 2,54-2,60 (3H, м), 3,25-3,29 (1H, м), 3,33-3,38 (1H, м), 7,50 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, J = 1,6 Гц).
146		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,734 мин; МС рассчит.: 443,1; МС найдено: 444,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,48-1,53 (2H, м), 1,67-1,76 (3H, м), 2,34 (2H, с), 2,58-2,60 (2H, м), 2,74-2,76 (2H, м), 3,34-3,39 (2H, м), 3,56-3,58 (2H, м), 7,48 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,63 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1H, с), 8,41 (2H, уш.).

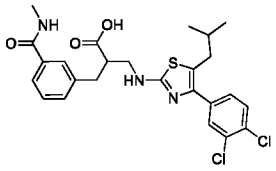
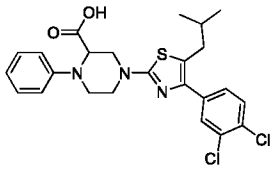
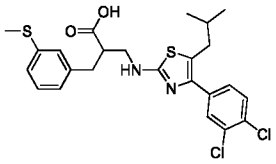
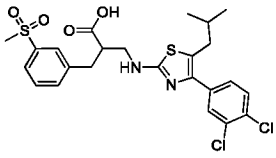
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
147		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,945 мин; МС рассчит.: 471,2; МС найдено: 472,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, дд, *J* = 8,4, 6,4 Гц), 1,34-1,38 (2H, м), 1,54-1,58 (2H, м), 1,73-1,75 (1H, м), 1,95-1,98 (1H, м), 2,09 (6H, с), 2,19 (3H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,58 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,37-3,42 (4H, м), 7,48 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
148		**Способ C,** чистота составляет 99,0%, ВУ = 1,993 мин; МС рассчит.: 471,1; МС найдено: 472,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,30-1,34 (4H, м), 1,56-1,58 (4H, м), 1,72-1,79 (1H, м), 2,54-2,76 (6H, м), 3,58-3,68 (4H, м), 7,51 (1H, дд, *J* = 8,4, 1,2 Гц), 7,67 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, с), 8,12 (1H, уш.).
149		**Способ C,** чистота составляет 95,5%, ВУ = 1,828 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,4 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,19-1,27 (2H, м), 1,45-1,58 (4H, м), 1,71-1,76 (1H, м), 2,02 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,21 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,57-2,75 (4H, м), 3,48 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,14 (1H, т, *J* = 6,8 Гц), 6,64 (1H, с), 7,36 (1H, с), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц), 7,63 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,68 (1H, д, *J* = 1,6 Гц).
150		**Способ C,** чистота составляет 98,0%, ВУ = 1,894 мин; МС рассчит.: 491,1; МС найдено: 492,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,68-1,78 (1H, м), 2,31 (6H, с), 2,42-2,55 (2H, м), 2,57-2,59 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 2,86-2,91 (1H, м), 3,09-3,19 (2H, м), 6,85 (2H, с), 7,45-7,47 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,60 (1H, с), 7,63 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,68 (1H, д, *J* = 1,6 Гц).
151		**Способ C**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,995 мин;	δ: 0,85 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,68-1,73 (1H, м), 2,47 (3H, с), 2,56-2,65(4H, м), 2,84-2,88 (1H, м), 3,18-3,23 (2H, м),

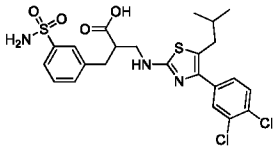
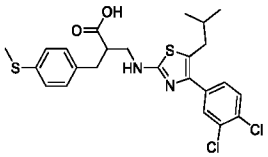
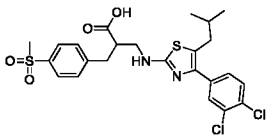
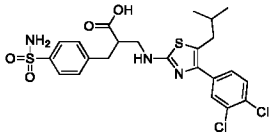
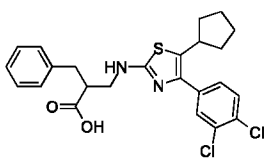
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		МС рассчит.: 477,1; МС найдено: 478,2 [M + H] $^+$.	7,00 (1H, д, J = 5,2 Гц), 7,05(1H, с), 7,60 (2H, кв, J = 2,0 Гц), 7,61-7,68 (3H, м), 8,23 (1H, д, J = 5,2 Гц).
152		**Способ C**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,94 мин; МС рассчит.: 464,4; МС найдено: 465,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,68-1,74 (1H, м), 2,56 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,69-2,92 (3H, м), 3,20-3,30 (2H, м), 7,22 (2H, J = 6,0 Гц), 7,44-7,46 (2H, м), 7,61-7,68 (3H, м), 8,38 (2H, J = 2,0 Гц).
153		**Способ C**, чистота составляет 96,2%, ВУ = 1,932 мин; МС рассчит.: 478,1; МС найдено: 479,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,70-1,79 (1H, м), 2,44-2,47 (2H, м), 2,58 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,70-2,75 (1H, м), 3,08-3,16 (2H, м), 5,60 (2H, с), 6,33 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,23 (1H, дд, J = 8,4, 2,4 Гц), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,63-7,70 (4H, м).
154		**Способ C,** чистота составляет 97,2%, ВУ = 1,973 мин; МС рассчит.: 506,1; МС найдено: 507,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,66-1,76 (1H, м), 2,47-2,53 (2H, м), 2,55-2,57 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,71-2,77 (1H, м), 2,93 (6H, с), 3,09-3,19 (2H, м), 6,49 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,34 (1H, дд, J = 8,8, 2,4 Гц), 7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,60-7,67 (3H, м), 7,86-7,87 (1H, д, J = 2,4 Гц).
155		**Способ C**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,977 мин; МС рассчит.: 464,4; МС найдено: 465,2 [M + H]$^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,70-1,77 (1H, м), 1,68-1,75 (1H, м), 1,97-2,02 (1H, м), 2,58-2,67 (2H, м), 2,90-3,16 (4H, м), 7,18-7,20 (2H, м), 7,22-7,25 (1H, м), 7,46-7,49 (1H, м), 7,62-7,68 (4H, м), 8,33-8,39 (2H, м).

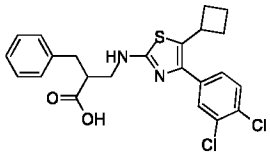
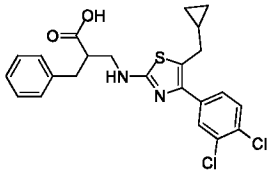
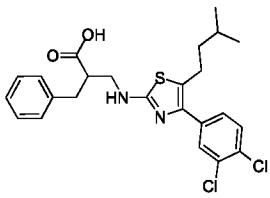
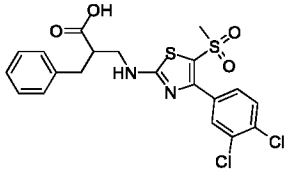
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
156		**Способ С**, чистота составляет 98,5%, ВУ = 1,847 мин; МС рассчит.: 477,1; МС найдено: 478,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,70-1,73 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,57(2H, д, J = 6,8 Гц), 2,73-2,87 (3H, м), 3,36 (2H, с), 7,08 (1H, дд, J = 4,8, 4,6 Гц), 7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,50-7,52 (1H, м), 7,62-7,76 (3H, м), 8,23 (1H, д, J = 3,6 Гц).
157		**Способ С,** чистота составляет 97,5%, ВУ = 2,069 мин; МС рассчит.: 491,1; МС найдено: 492,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,8 Гц),1,70-1,76 (1H, м), 2,36 (6H, д, J = 16,8 Гц), 2,58 (2H, д, J = 4,2 Гц), 2,66-2,69 (1H, м), 2,76-2,87 (2H, м), 3,24-3,28 (2H, м), 6,91-6,93 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,39-7,41 (1H, д, J = 7,6 Гц), 7,46 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J = 2,0 Гц).
158		**Способ С**, чистота составляет 97,3%, ВУ = 1,841мин; МС рассчит.: 463,1; МС найдено: 464,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,74 (1H, м), 2,58 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,85-2,88 (1H, м), 3,03-3,08 (2H, м), 3,29-3,30 (2H, м), 7,16-7,19 (1H, м), 7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,50-7,52 (1H, м), 7,62-7,76 (3H, м), 8,23 (1H, д, J = 3,6 Гц).
159		**Способ С,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 1,761 мин; МС рассчит.: 480,1; МС найдено: 481,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,77 (1H, м), 2,52-2,60 (4H, м), 3,19-3,33 (2H, м), 7,49 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,63-7,70 (3H, м), 8,07 (1H, с).
160		**Способ С,** чистота составляет 99,7%, ВУ = 1,896 мин;	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,66-1,75 (1H, м), 2,56 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,67-2,80 (3H, м), 3,20-3,33 (2H, м), 3,83

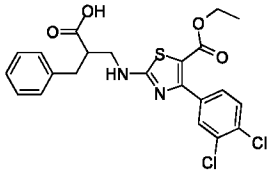
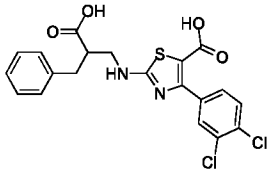
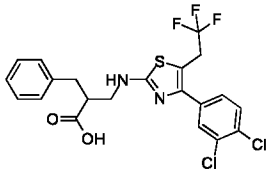
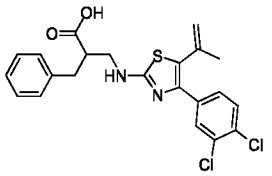
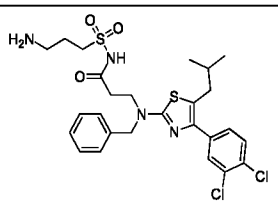
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		МС рассчит.: 494,1; МС найдено: 495,2 [M + H] $^+$.	(3H, с), 7,46 (1H, дд, J = 5,2, 1,2 Гц), 7,47 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,60-7,67 (3H, м), 8,40 (2H, с).
161		**Способ C,** чистота составляет 98,0%, ВУ = 1,906 мин; МС рассчит.: 464,1; МС найдено: 465,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,67-1,74 (1H, м), 2,55 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,71-2,83 (2H, м), 3,04-3,07 (1H, м), 3,20-3,31 (2H, м), 7,38-7,45 (2H, м), 7,60-7,66 (3H, м), 8,56 (1H, д, J = 5,2 Гц), 8,99 (1H, д, J = 1,2 Гц).
162		**Способ C,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 1,839 мин; МС рассчит.: 479,1; МС найдено: 480,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,66-1,77 (1H, м), 2,45-2,51 (2H, м), 2,55-2,60 (3H, м), 2,63-2,70 (1H, м), 3,20-3,33 (2H, м), 6,21 (1H, д, J = 9,2 Гц), 7,12 (1H, д, J = 1,6 Гц), 7,31 (1H, дд, J = 9,2, 2,4 Гц), 7,46 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,62 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1H, д, J = 2,0 Гц).
163		**Способ C,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 1,969 мин; МС рассчит.: 493,1; МС найдено: 494,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,70-1,77 (1H, м), 2,59 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,70-2,75 (1H, м), 2,78-2,82 (2H, м), 3,24-3,33 (2H, м), 3,79 (3H, с), 6,71 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,56 (1H, дд, J = 8,4, 2,4 Гц), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (2H, д, J = 2,0 Гц), 7,98 (1H, д, J = 2,0 Гц).
164		**Способ C,** чистота составляет 96,3%, ВУ = 1,765 мин; МС рассчит.: 479,1; МС	^{1}δ: 0,85 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,66-1,75 (1H, м), 2,47-2,52 (1H, м), 2,56 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,67-2,73 (2H, м), 3,20-3,31 (2H, м), 6,04 (1H, дд, J = 6,8, 1,6 Гц), 6,11 (1H, с), 7,19 (1H, д, J = 6,8

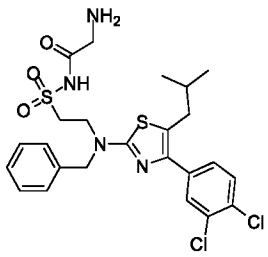
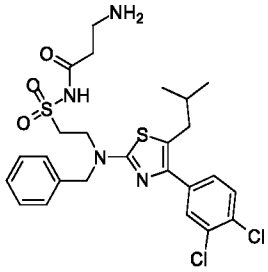
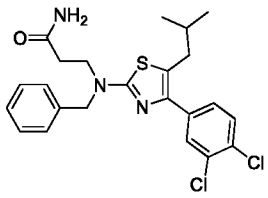
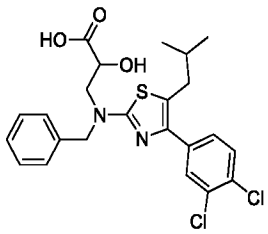
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		найдено: 480,2 [M + H] $^+$.	Гц), 7,47 (1H, дд, J = 8,8, 2,4 Гц), 7,61-7,67 (3H, м).
165		**Способ C,** чистота составляет 99,1%, ВУ = 1,945 мин; МС рассчит.: 493,1; МС найдено: 494,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,68-1,78 (1H, м), 2,58 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,66-2,71 (1H, м), 2,74-2,81 (1H, м), 2,84-2,89 (1H, м), 3,21-3,33 (2H, м), 3,78 (3H, с), 6,64 (1H, с), 6,84 (1H, дд, J = 5,2, 1,2 Гц), 7,47 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,62-7,69 (3H, м),.00 (1H, д, J = 5,2 Гц).
166		**Способ C**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,953 мин; МС рассчит.: 505,1; МС найдено: 506,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4Гц), 1,70-1,74 (1H, м), 2,58 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,77-2,93 (3H, м), 3,25-3,38 (2H, м), 5,60 (2H, с), 7,25 (3H, м), 7,43 (1H, дд, J = 2,4, 2,0 Гц), 7,62-7,87 (5H, м), 8,39 (1H, с).
167		**Способ B**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,793 мин; МС рассчит.: 506,4; МС найдено: 507,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,68-1,75 (1H, м), 2,57 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,80-2,83 (4H, м), 3,25-3,50 (2H, м), 7,31-7,46 (4H, м), 7,61-7,95 (6H, м).
168		**Способ B**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,865 мин; МС рассчит.: 534,5; МС найдено: 535,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,68-1,75 (1H, м), 2,50 (2H, д, J = 3,2 Гц), 2,82-2,92 (8H, м), 3,25-3,50 (2H, м), 7,18-7,20 (2H, м), 7,27-7,31 (2H, м), 7,46 (1H, с), 7,62-7,68 (3H, м).

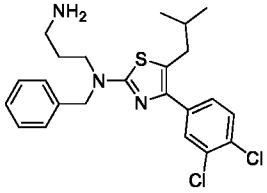
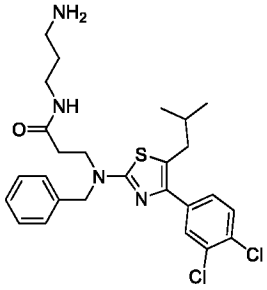
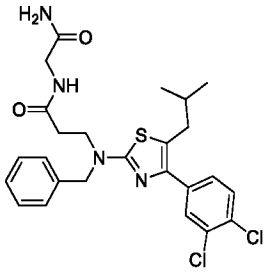
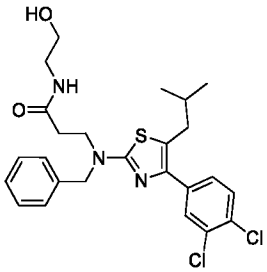
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
169		**Способ B**, чистота составляет 100%, ВУ = 1,837 мин; МС рассчит.: 520,5; МС найдено: 521,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,67-1,75 (1H, м), 2,49 (2H, д, *J* = 3,2 Гц), 2,73 (3H, д, *J* = 4,4 Гц), 2,80-2,99 (8H, м), 3,38-3,42 (2H, м), 7,18-7,20 (2H, м), 7,32-7,33 (2H, м), 7,34-7,43 (1H, м), 7,61-7,67 (5H, м), 8,36-8,37 (1H, м).
170		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,205 мин; МС рассчит.: 489,1; МС найдено: 490,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,90 (6H, т, *J* = 6,2 Гц), 1,73-1,81 (1H, м), 2,63-2,68 (2H, м), 3,08-3,14 (1H, м), 3,24-3,28 (2H, м), 3,52-3,70 (2H, м), 3,93 (2H, д, *J* = 12,8 Гц), 4,26 (1H, д, *J* = 12,4 Гц), 6,57 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 6,74 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,10 (1H, т, *J* = 8,0 Гц), 7,53 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,75 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
171		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,117 мин; МС рассчит.: 508,1; МС найдено: 509,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,69-1,74 (1H, м), 2,37 (3H, д, *J* = 7,6 Гц), 2,70 (2H, д, *J* = 4,8 Гц), 2,72-2,74 (1H, м), 2,84-2,88 (2H, м), 3,27-3,30 (2H, м), 6,96 (1H, д, *J* = 7,6 Гц), 7,04 (1H, с), 7,06 (1H, с), 7,18 (1H, т, *J*= 8,0, 7,6 Гц), 7,45 (1H, дд, *J* = 6,0, 2,0 Гц), 7,62-7,68 (4H, м).
172		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,880 мин; МС рассчит.: 540,1; МС найдено: 541,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,69-1,76 (1H, м), 2,58 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 2,94-3,02 (3H, м), 3,15 (3H, с), 3,37-3,46 (2H, м), 7,45-7,76 (8H, м), 12,49 (1H, уш.).

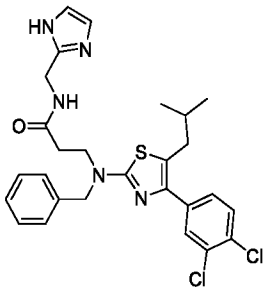
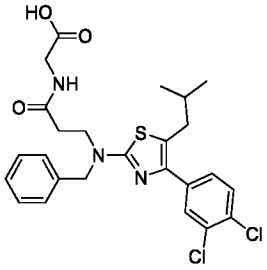
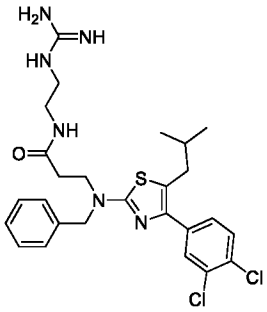
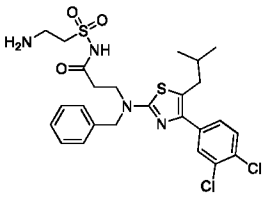
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
173		**Способ B,** чистота составляет 97,0%, ВУ = 1,835 мин; МС рассчит.: 541,1; МС найдено: 542,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,68-1,78 (1H, м), 2,31-2,38 (1H, м), 2,58 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,65-2,70 (1H, м), 3,01-3,06 (1H, м), 3,14 (2H, с), 7,26 (2H, с), 7,38-7,49 (3H, м), 7,60-7,64 (2H, м), 7,68-7,69 (2H, м), 7,75 (1H, с).
174		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,221 мин; МС рассчит.: 508,1; МС найдено: 509,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,69-1,78 (1H, м), 2,43 (3H, с), 2,60 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,72-2,74 (1H, м), 2,82-2,89 (2H, м), 3,27-3,33 (2H, м), 7,16 (4H, с), 7,18 (1H, т, J = 8,0, 7,6 Гц), 7,45 (1H, дд, J = 6,0, 2,0 Гц), 7,64-7,71 (3H, м).
175		**Способ C**, чистота составляет 98,5%, ВУ = 2,026 мин; МС рассчит.: 540,1; МС найдено: 541,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,70-1,77 (1H, м), 2,48-2,49 (1H, м),2,43 (3H, с), 2,58 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,71-2,76 (1H, м), 303-3,06 (1H, м), 3,08-3,17 (5H, м), 7,46-7,50 (3H, м), 7,76 (2H, д, J = 8,4 Гц).
176		**Способ B,** чистота составляет 94,6%, ВУ = 1,817 мин; МС рассчит.: 541,1; МС найдено: 542,1 [M + H]$^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 0,92 (1H, т, J = 7,2 Гц), 1,68-1,77 (1H, м), 1,96-2,02 (1H, м), 2,39-2,44 (1H, м), 2,59 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,70-2,77 (1H, м), 2,76-3,02 (1H, м), 7,25 (2H, с), 7,39 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,63-7,71 (5H, м).
177		**Способ C,** чистота составляет 98,9%, ВУ = 2,091 мин; МС рассчит.:	δ: 1,45 (2H, уш.), 1,60 (2H, уш.), 1,71 (2H, уш.), 2,04 (2H, уш.), 2,83 (2H, дд, J = 8,4, 7,6 Гц), 3,00 (1H, д, J = 2,4 Гц), 3,24 (1H, д, J = 8,0 Гц), 3,34-3,40

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		474,1; МС найдено: 475,2 [M + H]$^+$.	(2H, м), 7,20-7,30 (5H, м), 7,45 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,65-7,71 (3H, м), 12,32 (1H, с).
178		**Способ C,** чистота составляет 99,7%, ВУ = 2,047 мин; МС рассчит.: 460,2; МС найдено: 461,3 [M + H]$^+$.	δ: 1,75-1,77 (1H, м), 1,86-1,99 (3H, м), 2,31-2,35 (2H, м), 2,72-2,74 (1H, м), 2,87-2,89 (2H, м), 3,25-3,28 (2H, м), 3,66-3,70 (1H, м), 7,16-7,27 (5H, м), 7,38 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (2H, дд, J = 4,8, 2,8 Гц), 7,75 (1H, уш.).
179		**Способ C,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 2,011 мин; МС рассчит.: 460,1; МС найдено: 461,3 [M + H]$^+$.	δ: 0,16 (2H, дд, J = 10,0, 5,2 Гц), 0,46-0,50 (2H, м), 0,92 (1H, т, J = 6,8 Гц), 2,62-2,69 (4H, м), 2,91 (1H, т, J = 6,4 Гц), 3,21-3,24 (2H, м), 7,12-7,25 (5H, м), 7,46 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,61 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J = 2,0 Гц).
180		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,132 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 477,2 [M + H]$^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,40-1,46 (2H, м), 1,53-1,60 (1H, м), 2,69-2,78 (3H, м), 2,86-2,91 (2H, м), 3,24-3,38 (2H, м), 7,16-7,28 (5H, м), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64-7,71 (3H, м).
181		**Способ C,** чистота составляет 99,1%, ВУ = 1,721 мин; МС рассчит.: 484,0; МС найдено: 485,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,64-2,66 (2H, м), 2,94-2,96 (1H, м), 3,11 (3H, с), 3,27-3,29 (2H, м), 7,15-7,24 (5H, м), 7,65-7,71 (2H, м), 7,89 (1H, д, J = 2,0 Гц).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
182		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,096 мин; МС рассчит.: 477,1; МС найдено: 478,8 [M + H]$^+$.	δ: 1,15 (3H, т, *J* = 6,8 Гц), 2,75-2,98 (3H, м), 3,41-3,45 (2H, м), 4,10 (2H, кв, *J* = 7,2 Гц), 7,16-7,28 (5H, м), 7,61-7,66 (2H, м), 7,91 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 8,64 (1H, м), 12,43 (1H, уш.).
183		**Способ B,** чистота составляет 95,7%, ВУ = 1,831 мин; МС рассчит.: 450,1; МС найдено: 451,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,48-3,00 (3H, м), 3,37-3,48 (2H, м), 7,16-7,28 (5H, м), 7,61-7,67 (2H, м), 7,91 (1H, д, *J* = 1,2 Гц), 8,53 (1H, м), 12,44-12,50 (2H, уш.).
184		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,933 мин; МС рассчит.: 488,0; МС найдено: 489,2 [M + H]$^+$.	δ: 2,77-2,98 (3H, м), 3,38-3,39 (2H, м), 3,80 (2H, кв, *J* = 10,4 Гц), 7,18-7,30 (5H, м), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,71 (2H, дд, *J* = 5,6, 2,0 Гц), 7,99 (1H, уш.).
185		**Способ C,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 1,990 мин; МС рассчит.: 446,1; МС найдено: 447,2 [M + H]$^+$.	δ: 1,87 (3H, с), 2,76-2,99 (3H, м), 3,36-3,43 (2H, м), 5,05 (1H, с), 5,15 (1H, т, *J* = 1,2 Гц), 7,18-7,30 (5H, м), 7,49 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,74 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,88 (1H, уш.).
186		**Способ C,** чистота составляет 99,0%, ВУ = 2,255 мин; МС рассчит.:	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,74-1,78 (3H, м), 2,25-2,31 (2H, м), 2,56-2,65 (2H, м), 2,77 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,99 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 3,50-3,53 (2H, м),

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		583,0; МС найдено: 584,2 [M + H] $^+$.	4,69 (2H, с), 7,24-7,34 (5H, м), 7,49-7,52 (1H, м), 7,63 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1 H, с).
187		**Способ C,** чистота составляет 90,8%, ВУ = 2,286 мин; МС рассчит.: 554,1; МС найдено: 555,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,76 (1H, м), 2,62 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,22 (2H, с), 3,35-3,37 (2H, м), 3,70 (2H, т, J = 6,8 Гц), 4,66 (2H, с), 7,27-7,37 (5H, м), 7,51-7,58 (3H, м), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, J = 1,6 Гц).
188		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,300 мин; МС рассчит.: 568,1; МС найдено: 569,2 [M + H] $^+$	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,73-1,76 (1H, м), 2,25 (2H, т, J = 6,4 Гц), 2,62 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,85 (2H, т, J = 6,8 Гц), 3,31-3,35 (2H, м), 3,62-3,66 (2H, м), 4,65 (2H, с), 7,25-7,37 (5H, м), 7,51-7,56 (4H, м), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, J = 2,0 Гц).
189		**Способ C,** чистота составляет 98,0%, ВУ = 2,704 мин; МС рассчит.: 461,1; МС найдено: 462,2 [M + H] $^+$.	d_4-MeOD; δ: 0,93 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,80-1,84 (1H, м), 2,62-2,65 (4H, м), 3,79 (2H, т, J = 7,2 Гц), 4,72 (2H, с), 7,29-7,36 (5H, м), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 1,6 Гц), 7,55 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 2,0 Гц).
190		**Способ B,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 2,157 мин; МС рассчит.: 478,4; МС найдено: 479,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, дд, J = 6,4, 2,0 Гц), 1,73-1,76 (1H, м), 2,61-2,67 (2H, м), 3,51 (1H, дд, J = 14,4, 8,4 Гц), 3,82 (1H, дд, J = 14,4, 4,0 Гц), 4,45 (1H, кв, J = 4,0 Гц), 4,75 (2H, с), 7,27-7,37 (5H, м), 7,52 (1H, дд, J = 8,4, 2,4 Гц), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, J = 2,0 Гц), 12,68 (1H, уш.).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
191		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,098 мин; МС рассчит.: 447,1; МС найдено: 448,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,71-1,75 (1H, м), 1,82 (2H, т, *J* = 6,4 Гц), 2,60 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 2,69 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 3,50 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,63 (2H, с), 7,24-7,36 (5H, м), 7,51 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,41 (1H, с).
192		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,697 мин; МС рассчит.: 518,1; МС найдено: 519,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,71-1,75 (1H, м), 1,21-1,23 (2H, м), 1,46 (2H, дд, *J* = 13,6, 6,8 Гц), 1,72-1,75 (1H, м), 2,53 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 2,60 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,06 (2H, дд, *J* = 8,4, 6,8 Гц), 3,63 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,62 (2H, с), 7,26-7,35 (5H, м), 7,51 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 7,95-7,96 (1H, м).
193		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,549 мин; МС рассчит.: 518,1; МС найдено: 519,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,72-1,75 (1H, м), 2,55 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 2,60 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,60-3,65 (2H, м), 4,64 (2H, с), 7,00 (1H, с), 7,23-7,35 (6H, м), 7,51 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,16 (1H, т, *J* = 6,0 Гц).
194		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,564 мин; МС рассчит.: 450,0; МС найдено: 449,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,72-1,79 (1H, м), 2,50-2,51 (2H, м), 2,62 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,07-3,12 (2H, м), 3,35-3,38 (2H, м), 3,64 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,65 (3H, с), 7,25-7,30 (3 H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 7,52 (1H, дд, *J* =8,4, 2,4 Гц), 7,66 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,74 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,79-8,00 (1H, м).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
195		**Способ C,** чистота составляет 99,8%, ВУ = 2,599 мин; МС рассчит.: 541,2; МС найдено: 542,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,71-1,75 (1H, м), 2,54-2,61 (4H, м), 3,65 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,23 (2H, д, *J* = 5,6 Гц), 4,61 (2H, с), 6,78 (1H, с), 6,98 (1H, с), 7,23-7,27 (3H, м), 7,31-7,35 (2H, м), 7,50 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,63-7,66 (1H, м), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,42-8,45 (1H, м), 11,76 (1H, уш.).
196		**Способ C,** чистота составляет 97,2%, ВУ = 2,070 мин; МС рассчит.: 519,1; МС найдено: 520,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,71-1,75 (1H, м), 2,48-2,54 (2H, м), 2,60 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,45-3,47 (2H, м), 3,60 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,64 (2H, с), 7,22-7,34 (5H, м), 7,51 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,77 (1H, уш.).
197		**Способ B,** чистота составляет 91,8%, ВУ = 1,970 мин; МС рассчит.: 546,2; МС найдено: 547,3 [M + H] $^+$.	δ: 0,86 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,69-1,75 (1H, м), 2,48-2,52 (2H, м), 2,61 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,14 (4H, с), 3,65 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 4,63 (2H, с), 7,24-7,28 (2H, м), 7,27-7,36 (6H, м), 7,49-7,52 (2H, м), 7,65 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,14 (1H, уш.).
198		**Способ C,** чистота составляет 94,4%, ВУ = 2,260 мин; МС рассчит.: 568,1; МС найдено: 569,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,73-1,77 (1H, м), 2,34 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 2,61 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,02 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 3,20 (2H, т, *J* = 6,8 Гц), 3,53 (2H, т, *J* = 7,2 Гц), 4,69 (2H, с), 7,22-7,35 (5H, м), 7,51 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,75 (1H, уш.).

Пример 4. Синтез соединений I-199 – I-285

Схема 1: Путь для соединений c, 115, 343

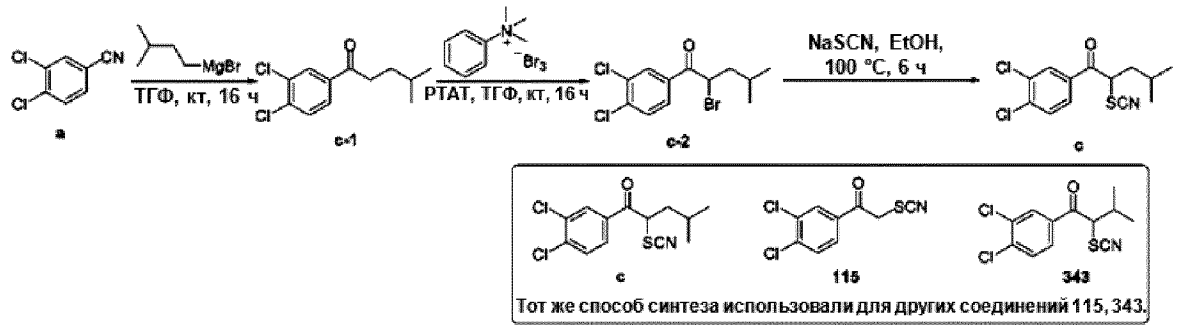


Схема 2: Путь для соединения 346

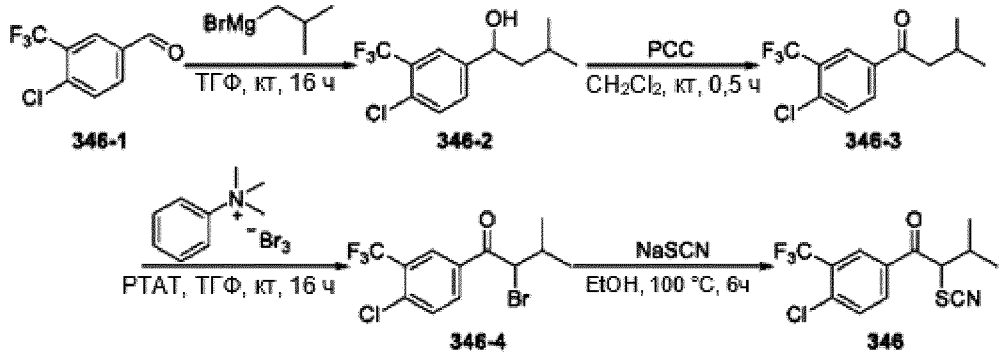


Схема 3: Путь для соединений b-244

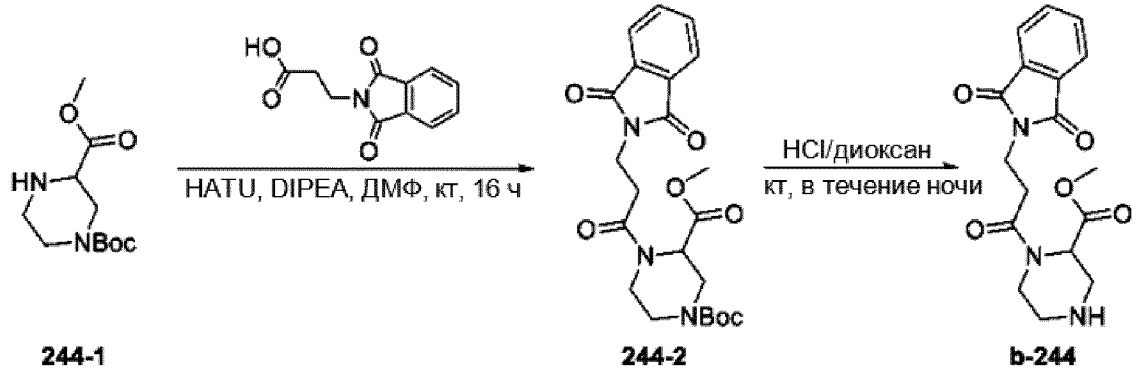


Схема 4: Путь для соединения b-250

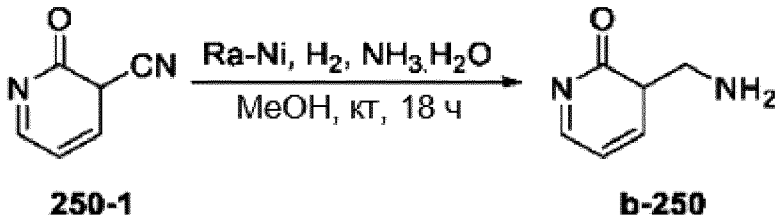


Схема 5: Путь для соединения b-257

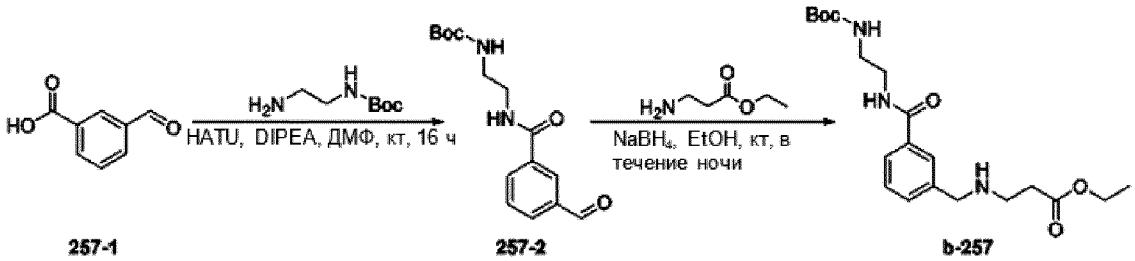


Схема 6: Путь для соединения b-260

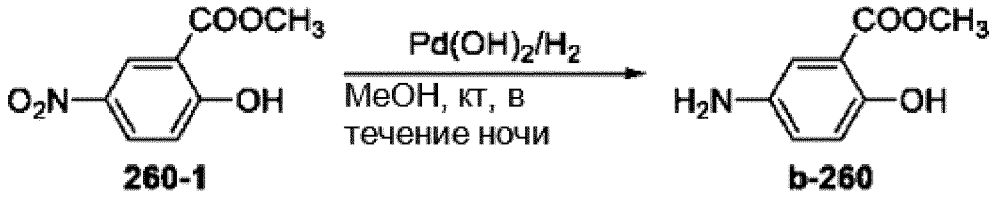


Схема 7: Путь для соединения b-263

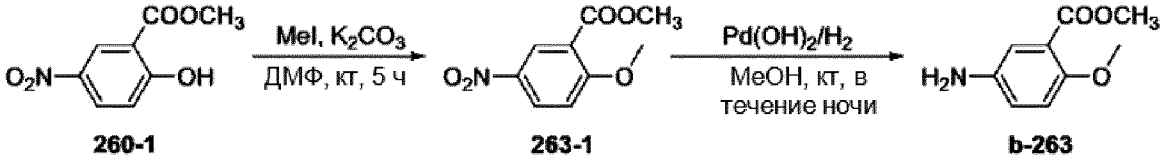


Схема 8: Путь для соединения b-264

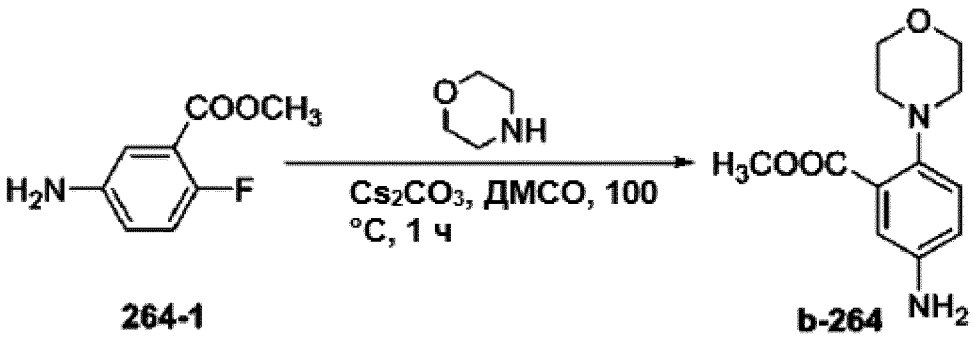


Схема 9: Путь для соединений b-268, b-269, b-299, b-309, b-348, b-349, b-357, b-358, b-380

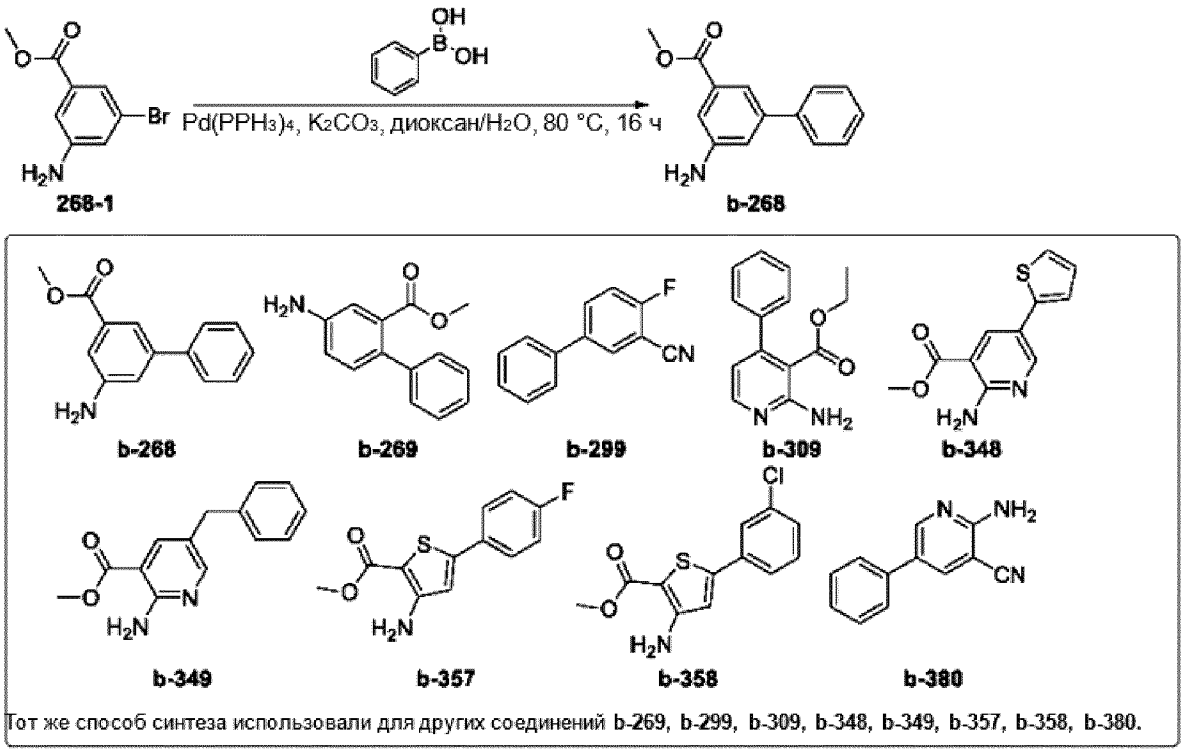


Схема 10: Путь для соединения b-270

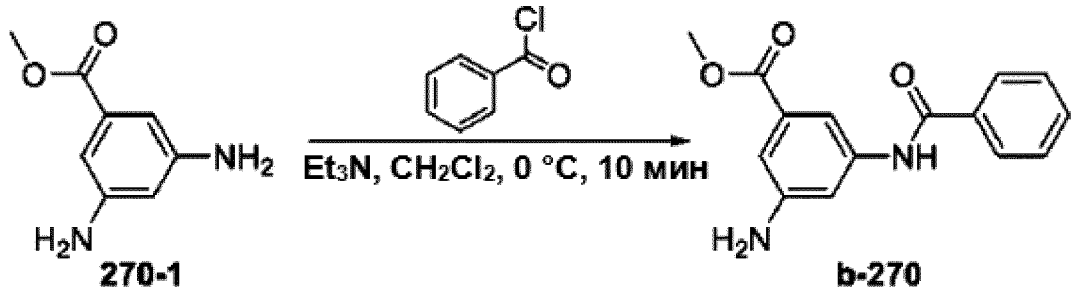
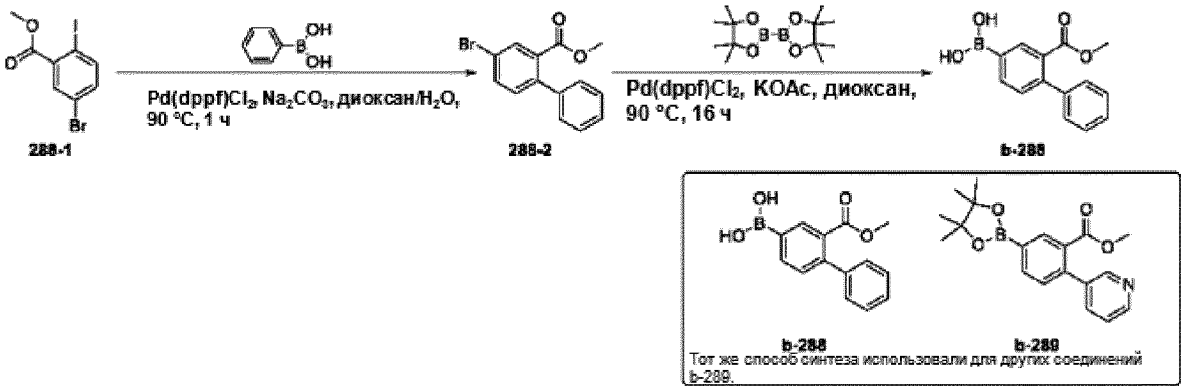


Схема 11: Путь для соединений b-288, b-289



5

Схема 12: Путь для соединений b-290

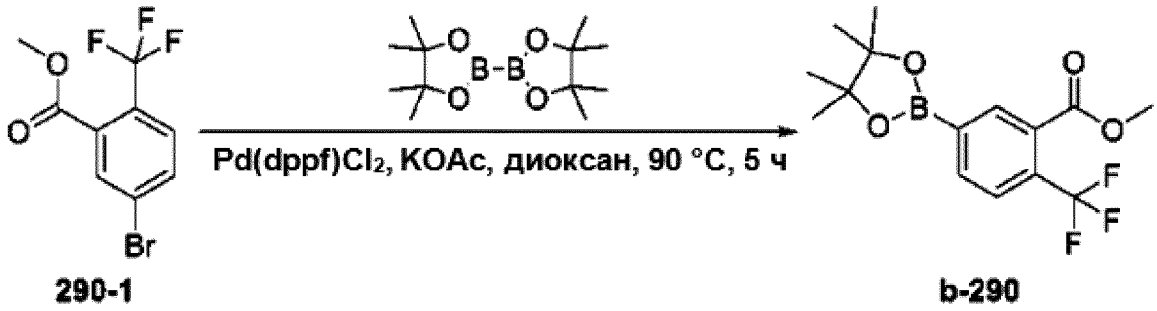


Схема 13: Путь для соединения b-291

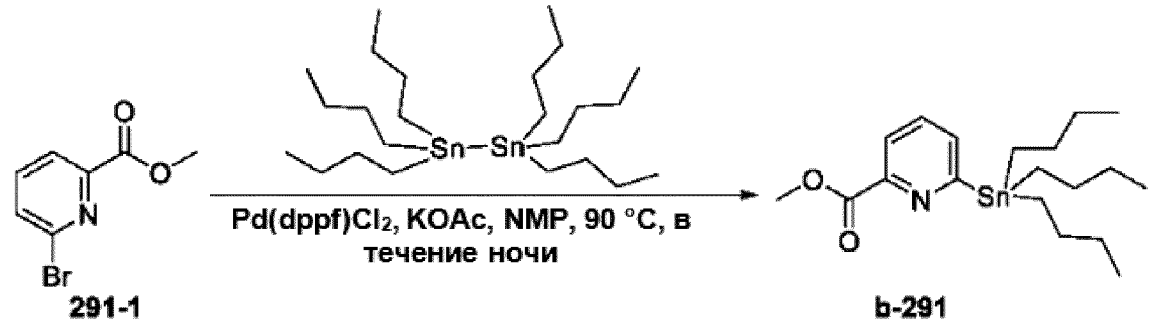
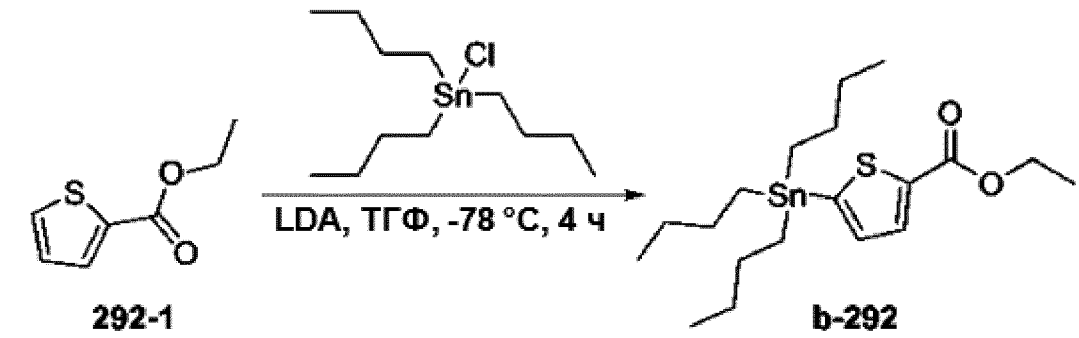


Схема 14: Путь для соединения b-292



5

Схема 15: Путь для соединения b-294

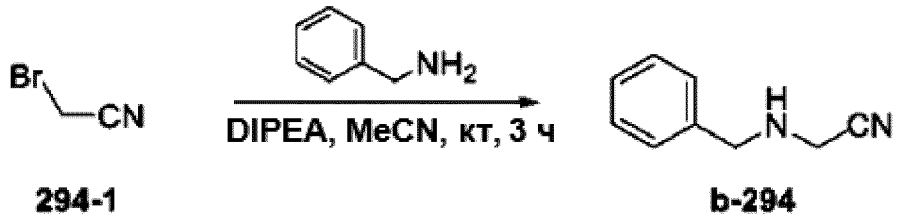


Схема 16: Путь для соединения b-295

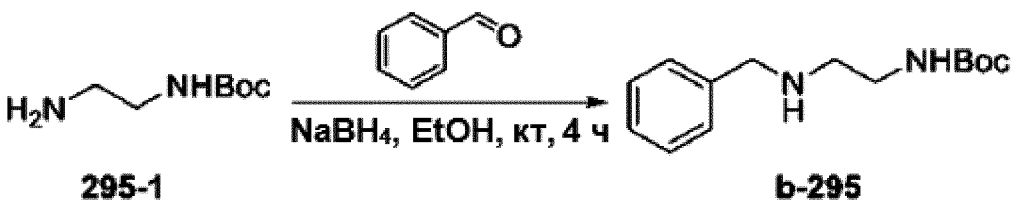


Схема 17: Путь для соединения b-300

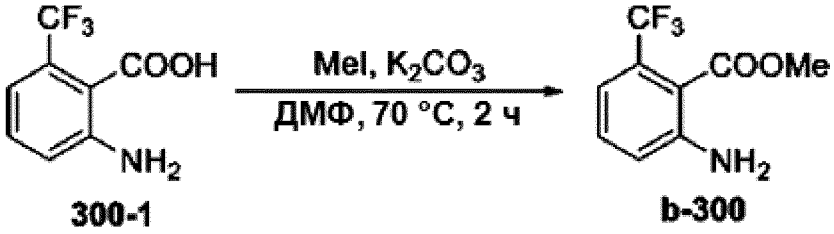


Схема 18: Путь для соединения b-301

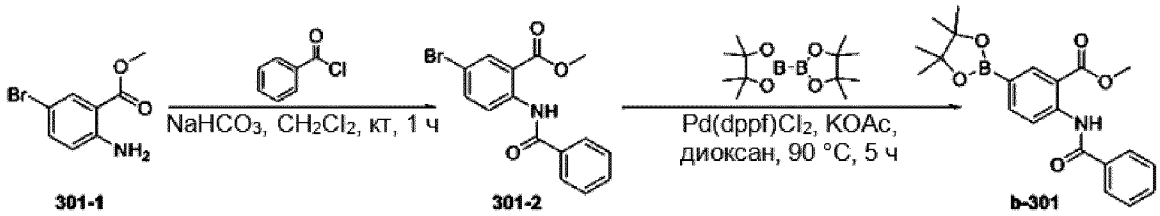


Схема 19: Путь для соединения b-287

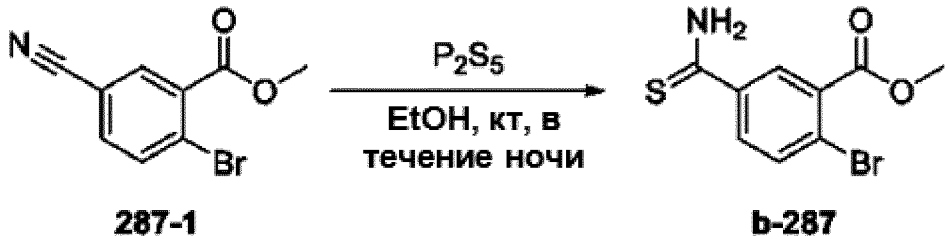


Схема 20: Путь для соединений b-302, b-306

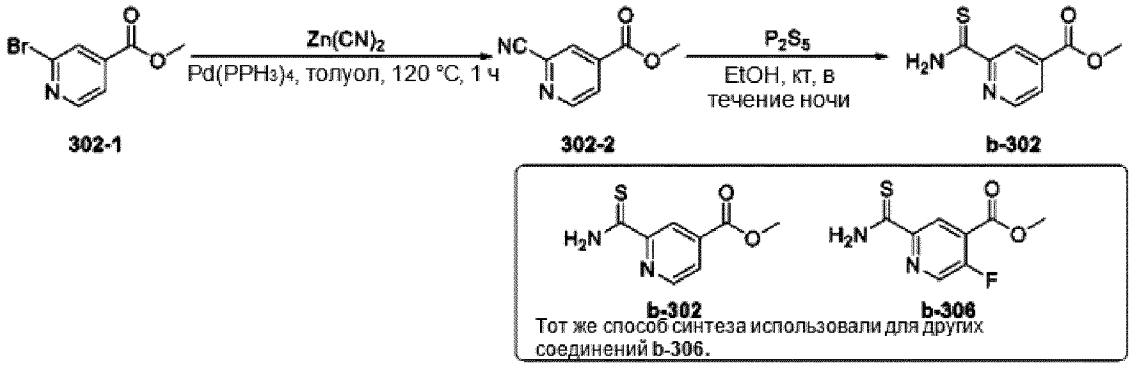


Схема 21: Путь для соединения b-310

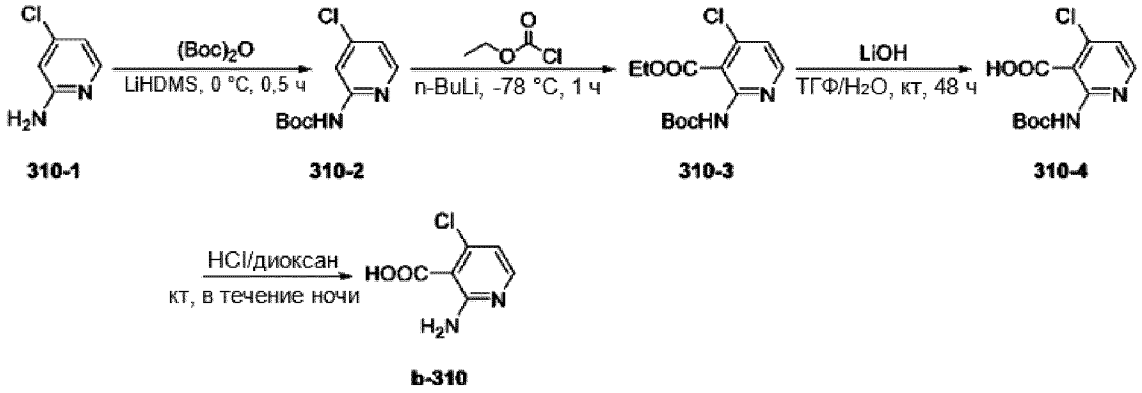


Схема 22: Путь для соединения b-313

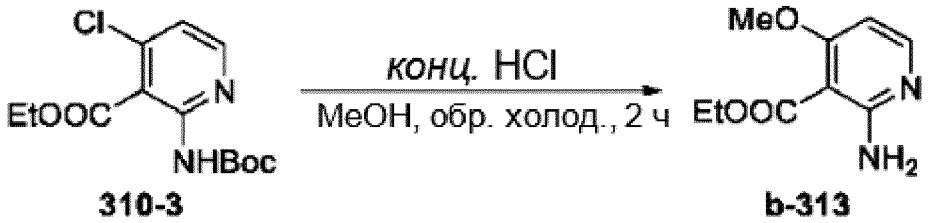
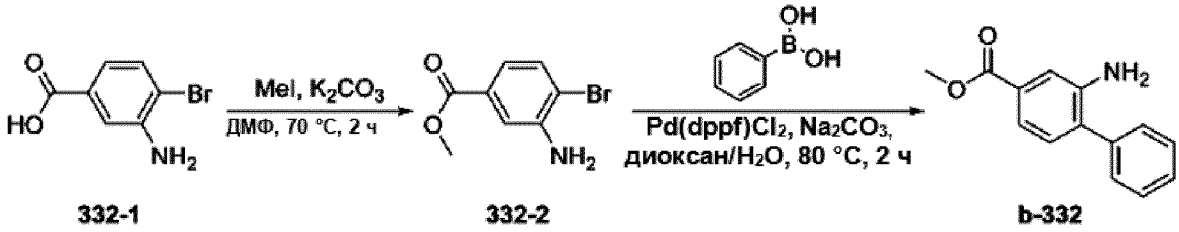


Схема 23: Путь для соединения b-332



5

Схема 24: Путь для соединения b-361

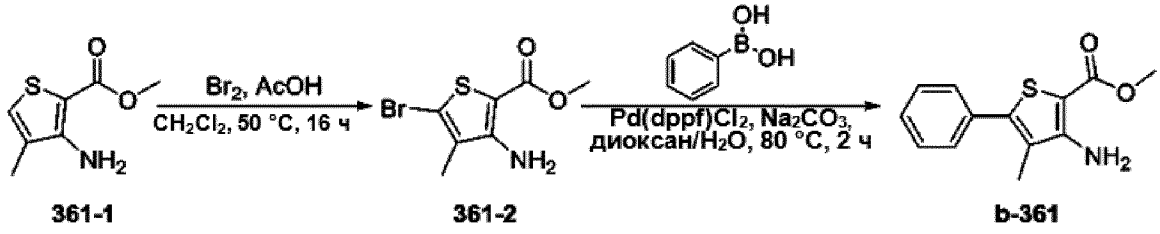


Схема 25: Путь для соединения b-372

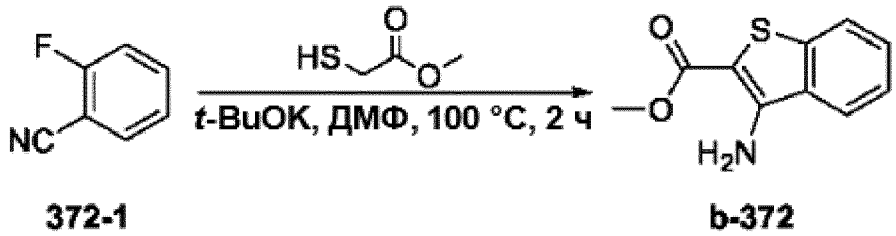


Схема 26: Путь для соединения b-378

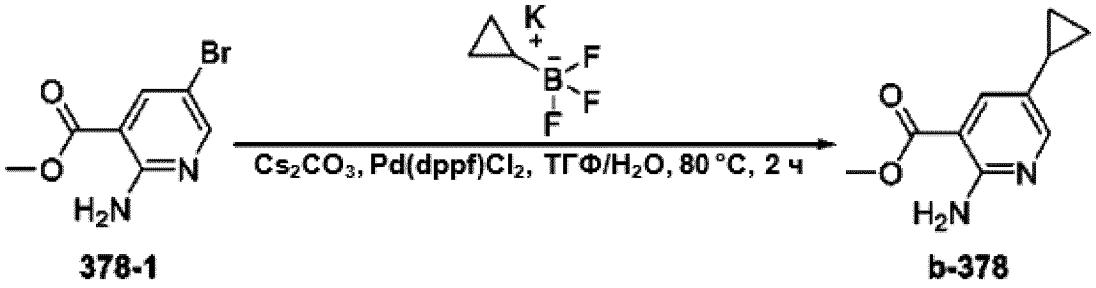


Схема 27: Путь для соединений 253-s, 343-s

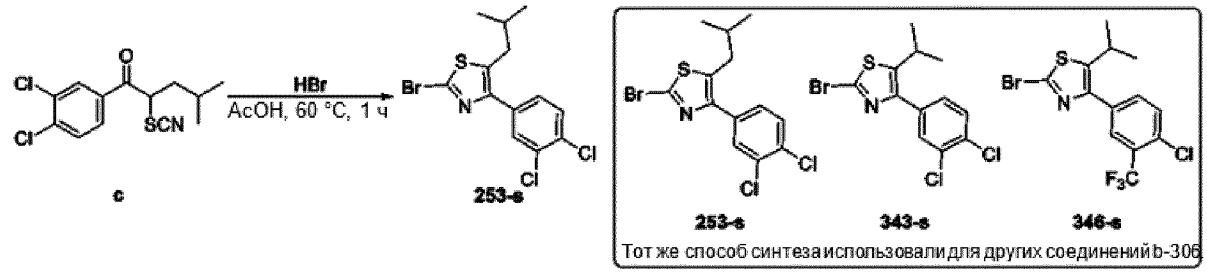


Схема 28: Путь для соединения 316-s

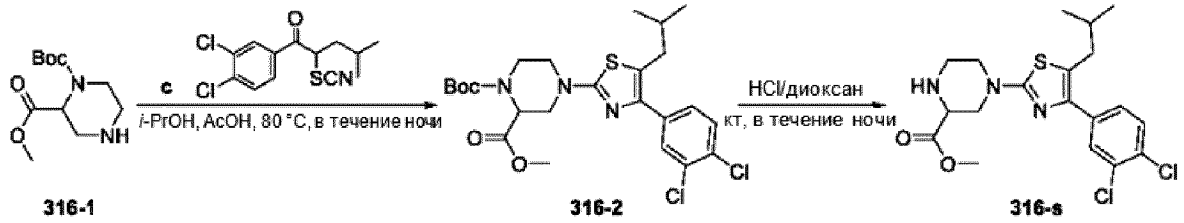


Схема 29: Путь для соединений 344-s, 356-s, 366-s

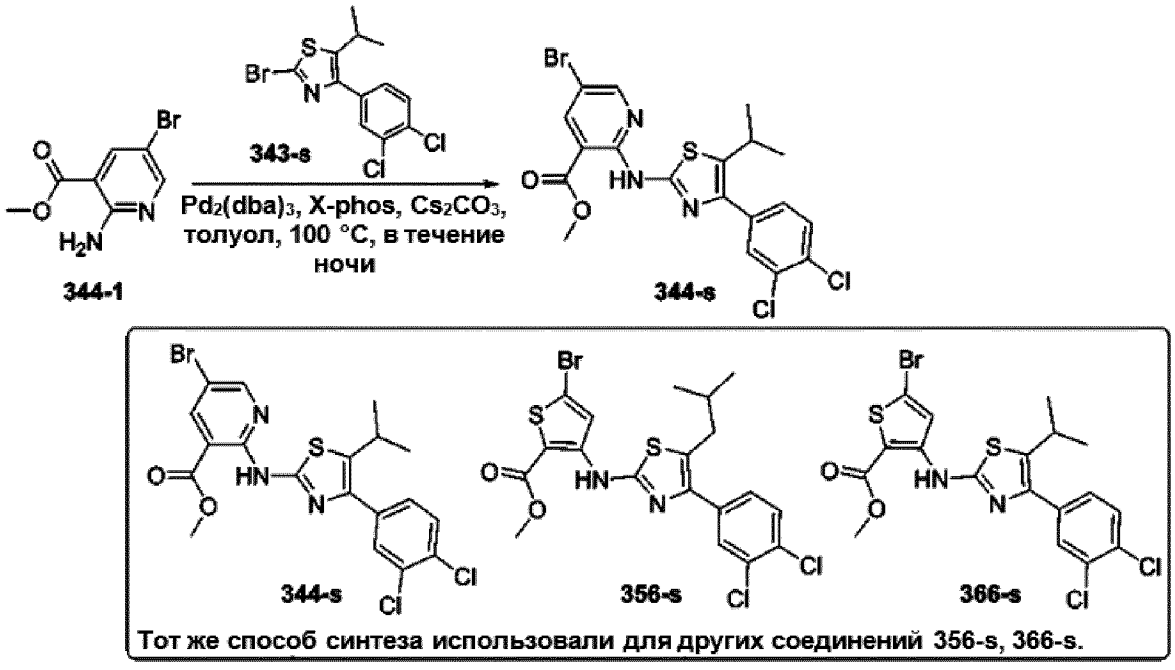


Схема 30: Путь для соединения I-199

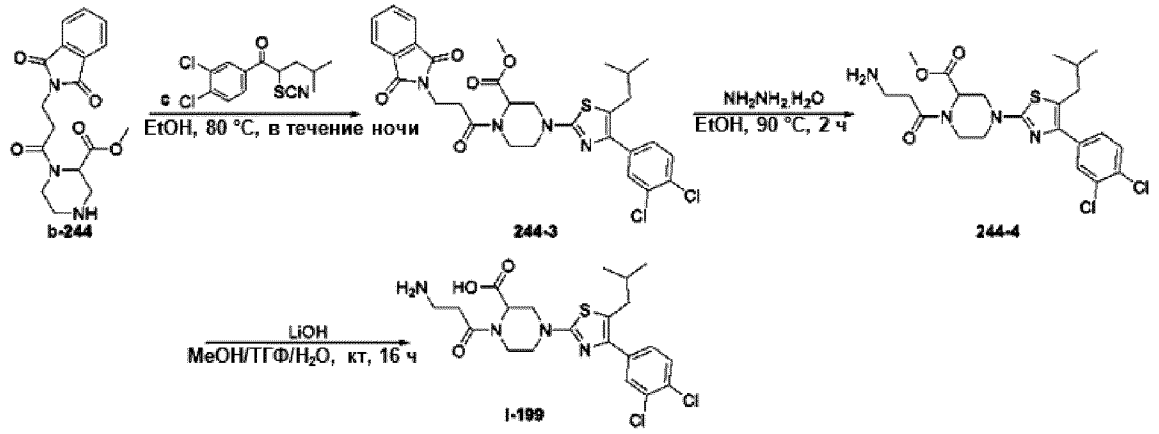


Схема 31: Путь для соединения I-200

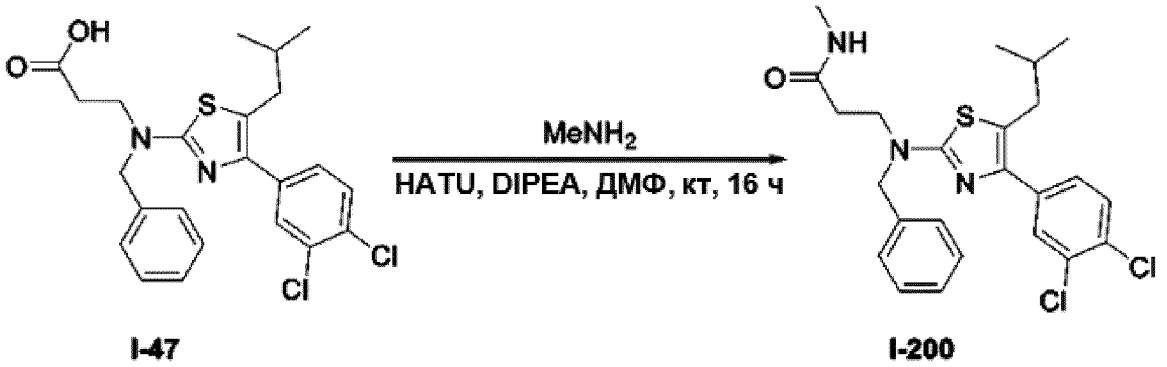
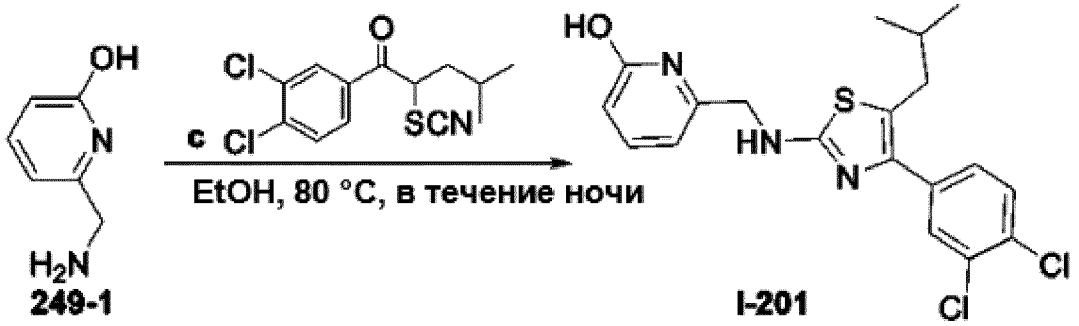
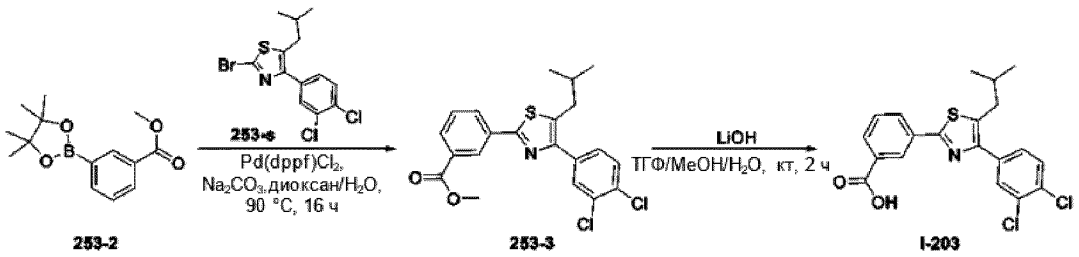


Схема 32: Путь для соединений I-201, I-202



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-202

Схема 33: Путь для соединений I-203, I-225 – I-227, I-237, I-265 – I-268, I-270, I-273, I-278



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-203, I-225 – I-227, I-237, I-265 – I-268, I-270, I-273, I-278.

Схема 34: Путь для соединения I-204

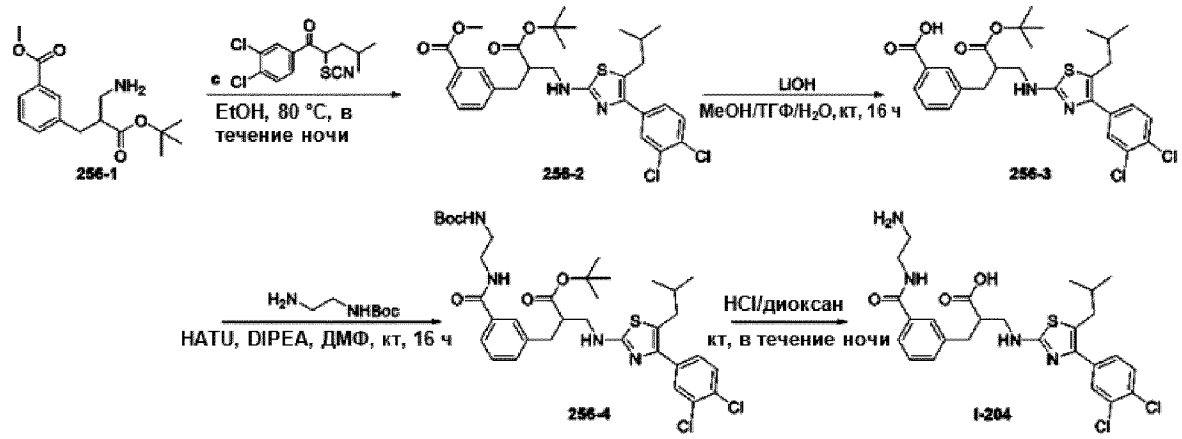


Схема 35: Путь для соединения I-205

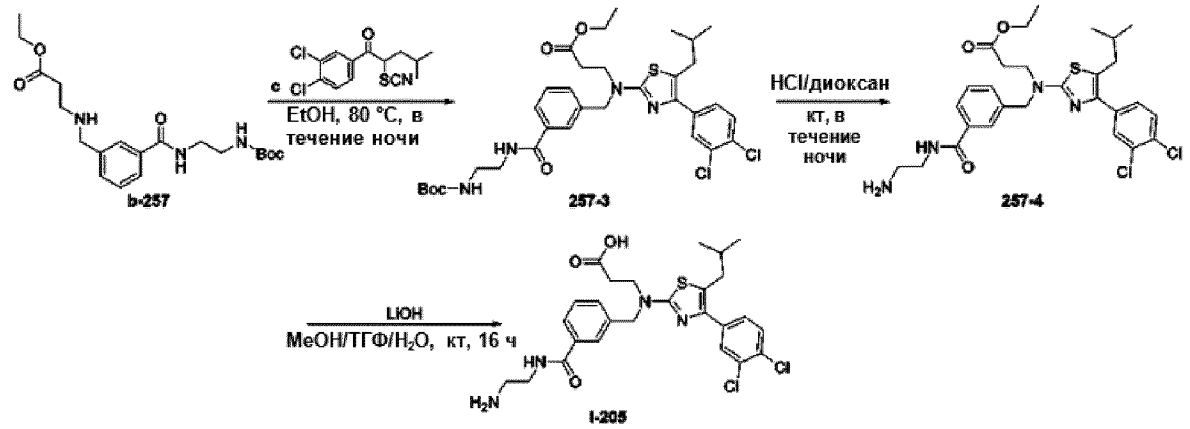


Схема 36: Путь для соединения I-206

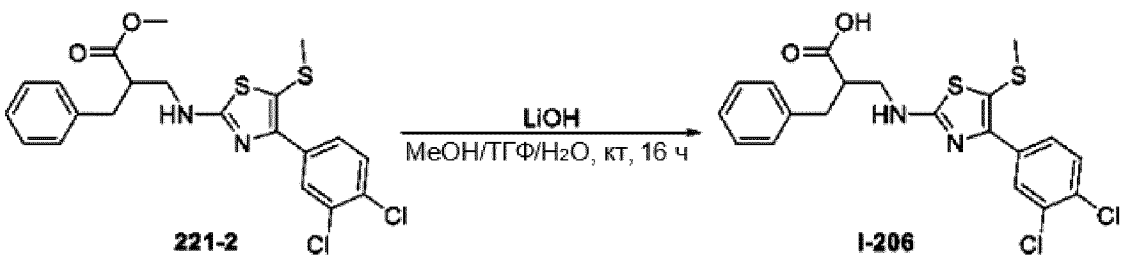
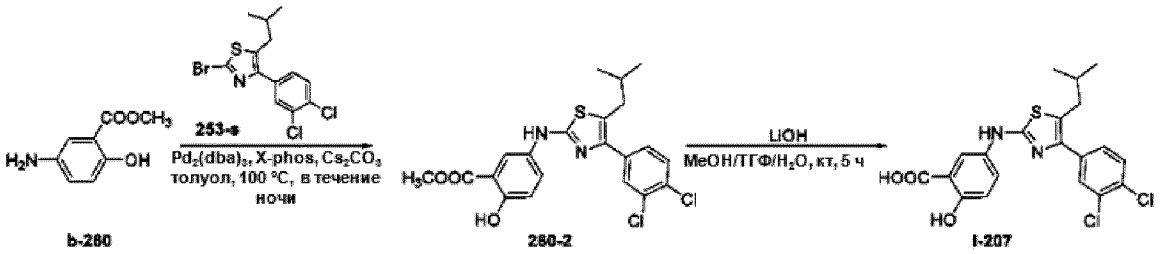
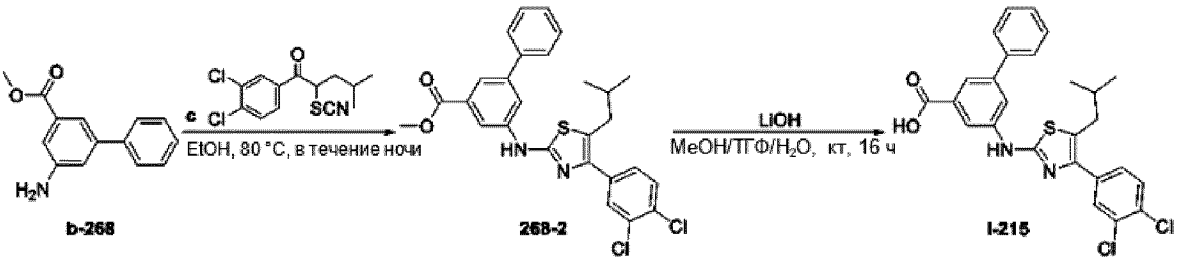


Схема 37: Путь для соединений I-207 – I-214, I-217, I-219, I-220, I-222, I-236, I-241, I-243, I-254 – I-256, I-258, I-261, I-263, I-264, I-274, I-280, I-281, I-283



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-208 – I-214, I-217, I-219, I-220, I-222, I-236, I-241, I-243, I-254 – I-256, I-258, I-261, I-263, I-264, I-274, I-280, I-281, I-283.

Схема 38: Путь для соединений I-215, I-216



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-216

Схема 39: Путь для соединения I-218

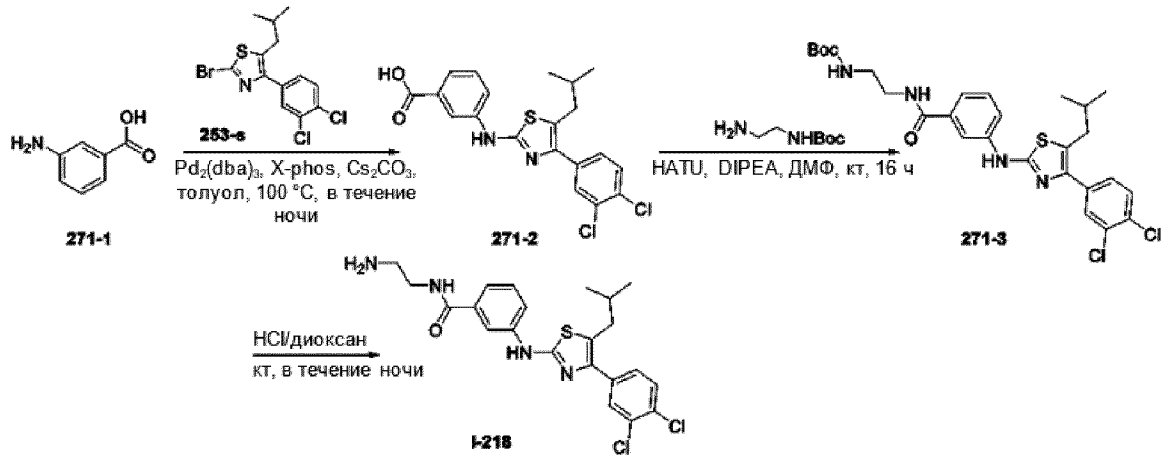
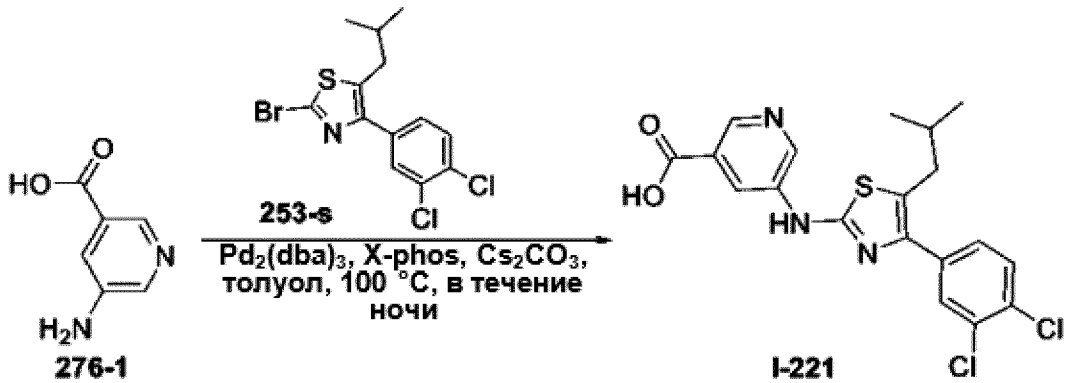
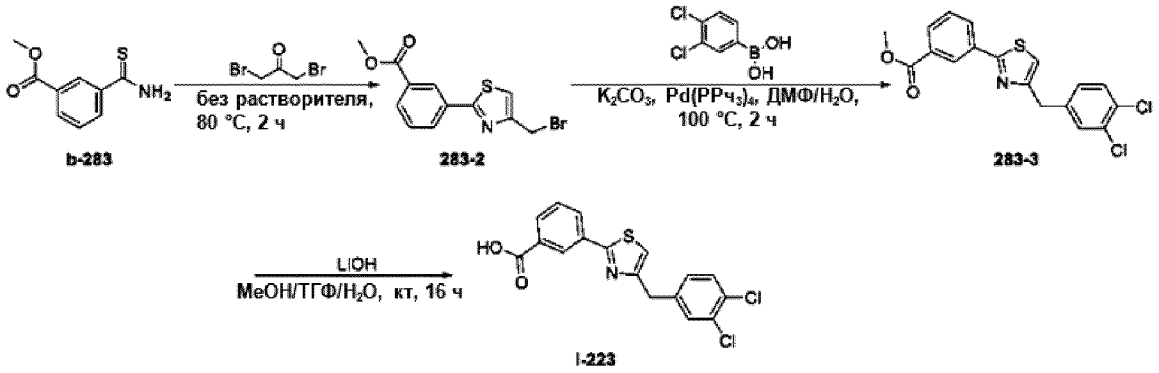


Схема 40: Путь для соединений I-221, I-229, I-239, I-242



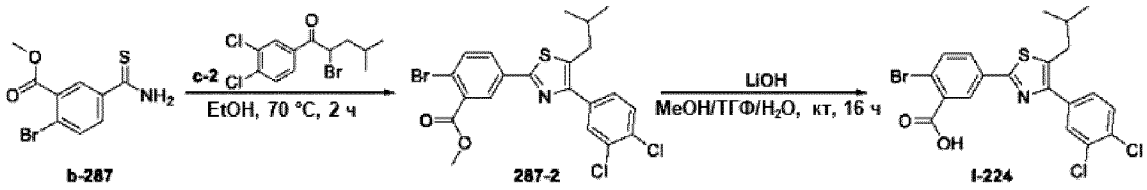
Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-229, I-239, I-242.

Схема 41: Путь для соединения I-223



b-283 283-2 283-3 I-223

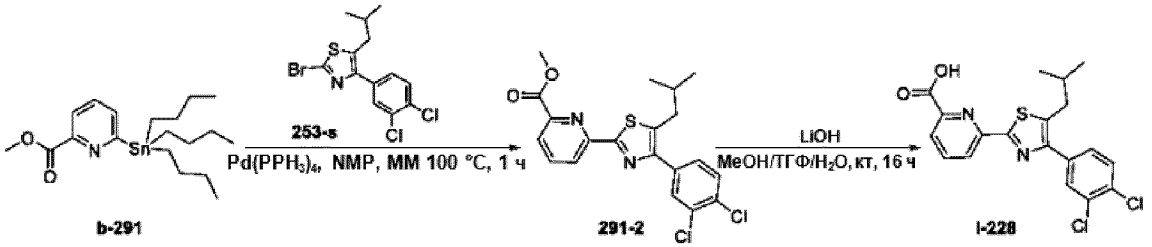
Схема 42: Путь для соединений I-224, I-238, I-240



b-287 287-2 I-224

Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-238, I-240.

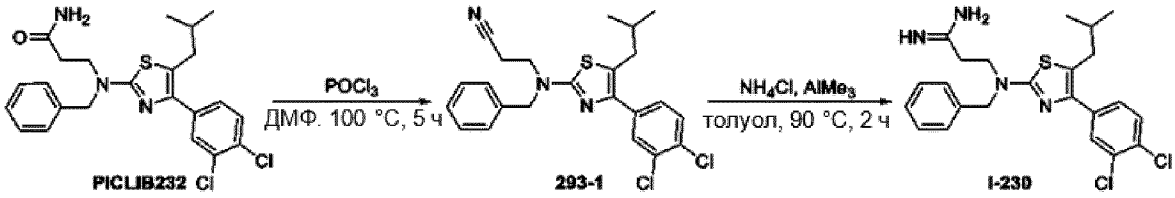
Схема 43: Путь для соединений I-228, I-229



b-291 291-2 I-228

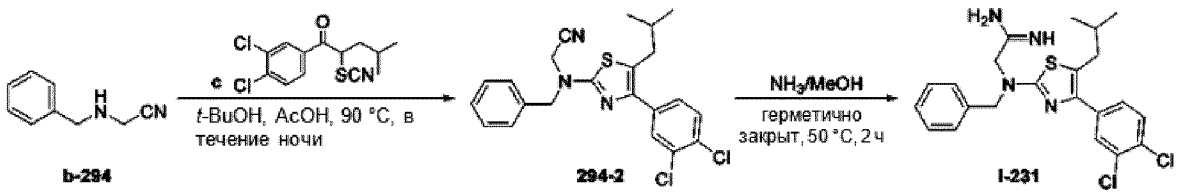
Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-229.

Схема 44: Путь для соединения I-230



PICLIB232 293-1 I-230

Схема 45: Путь для соединения I-231



b-294 294-2 I-231

Схема 46: Путь для соединения I-232

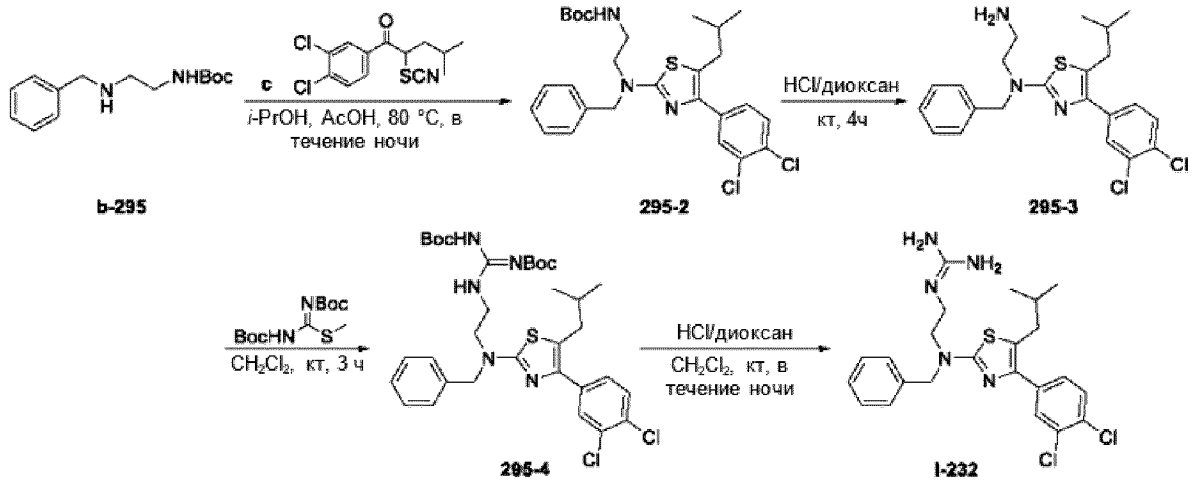
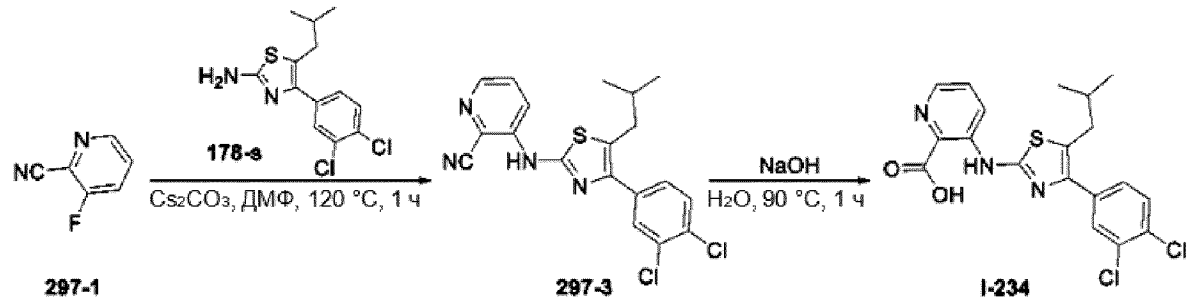


Схема 47: Путь для соединений I-234, I-235



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения **I-235**

Схема 48: Путь для соединения I-244

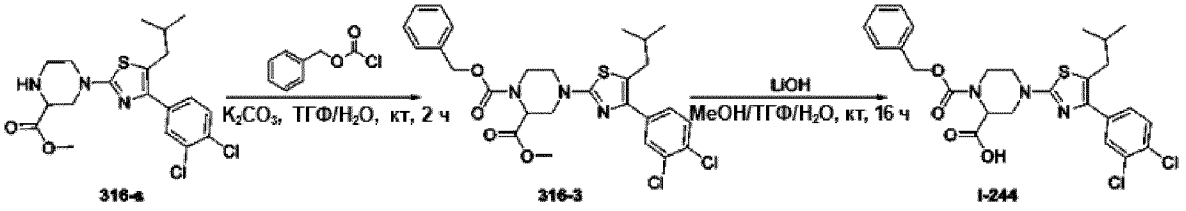


Схема 49: Путь для соединения I-245

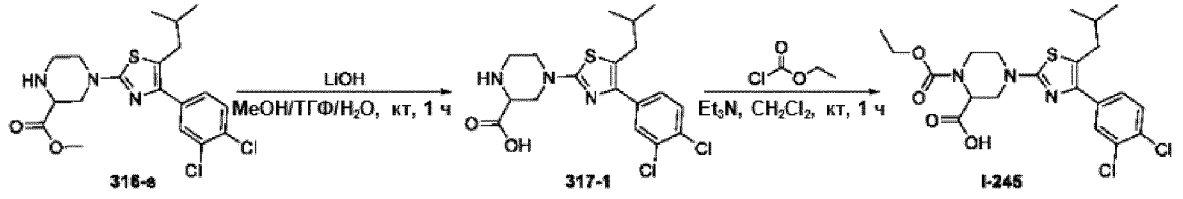
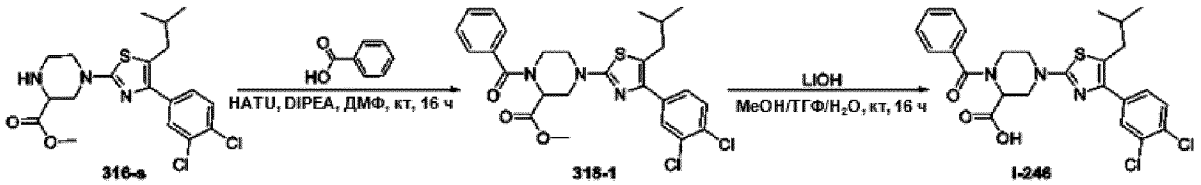
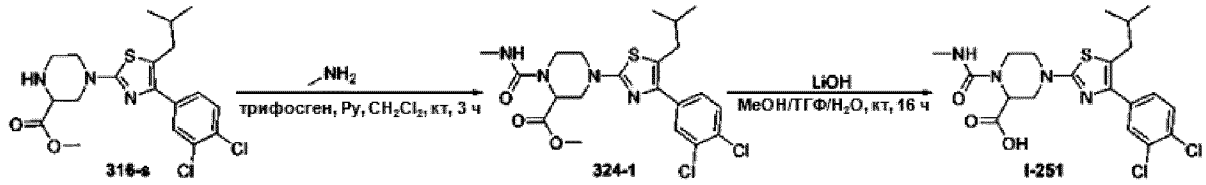


Схема 50: Путь для соединений I-246 – I-250



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-247 – I-250.

Схема 51: Путь для соединений I-251, I-252



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-252

Схема 52: Путь для соединения I-253

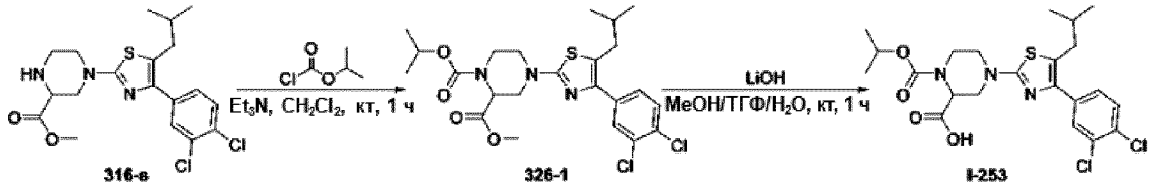


Схема 53: Путь для соединения I-257

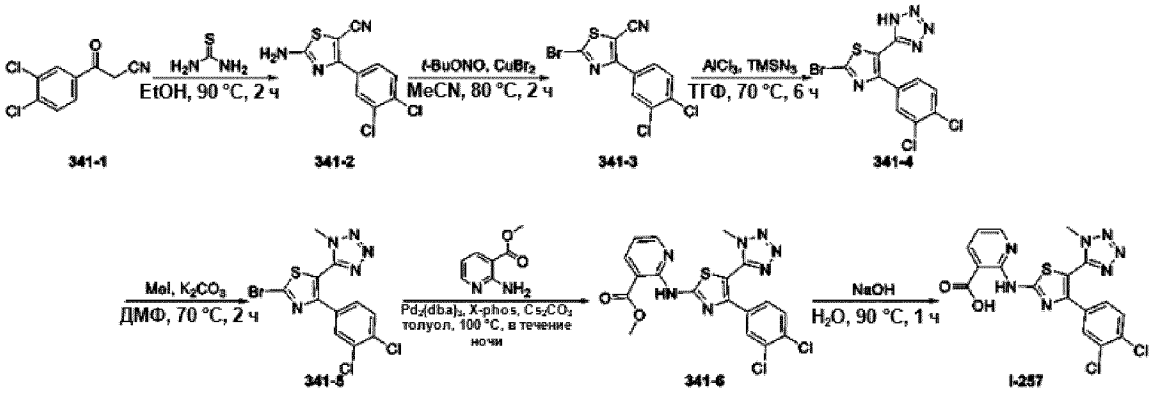
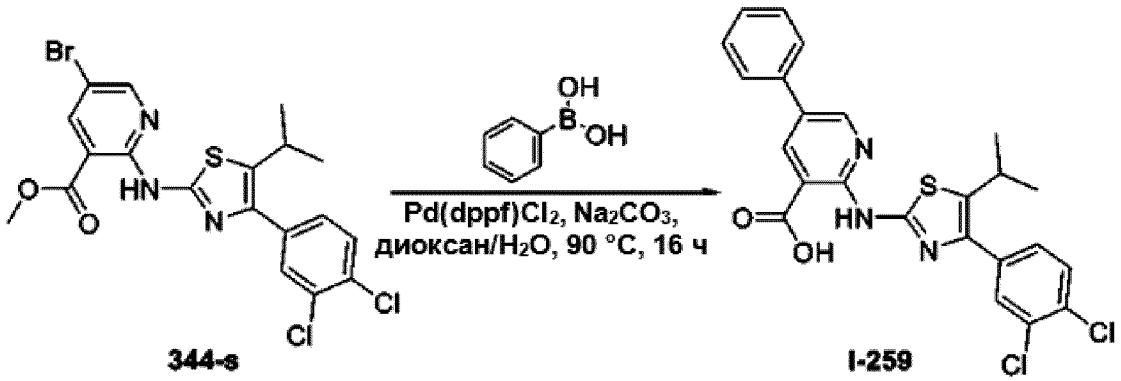


Схема 54: Путь для соединений I-259, I-260



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-260

Схема 55: Путь для соединения I-262

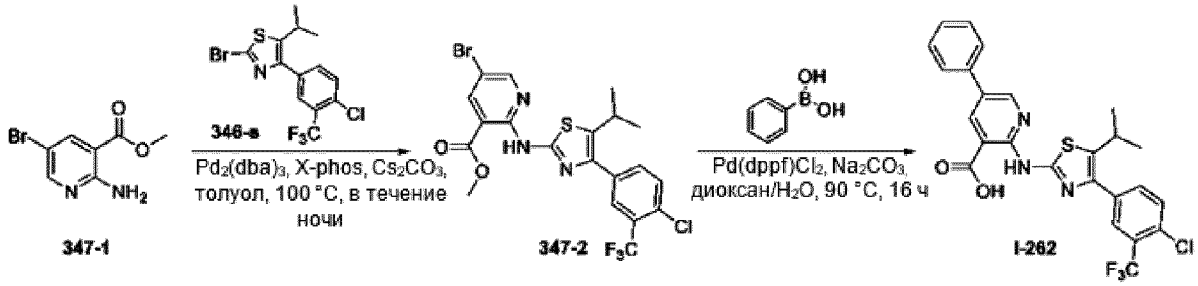
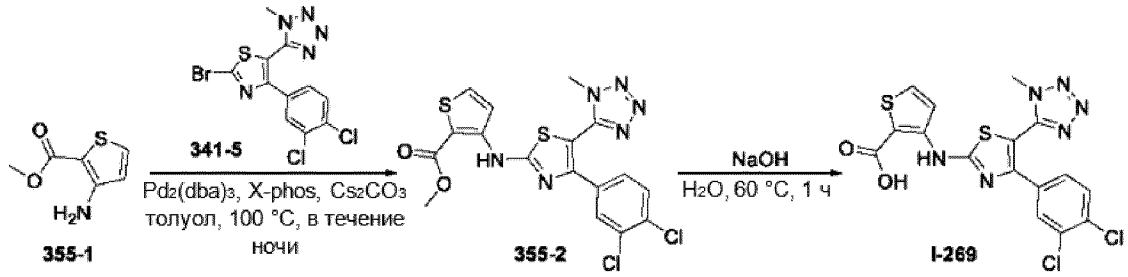
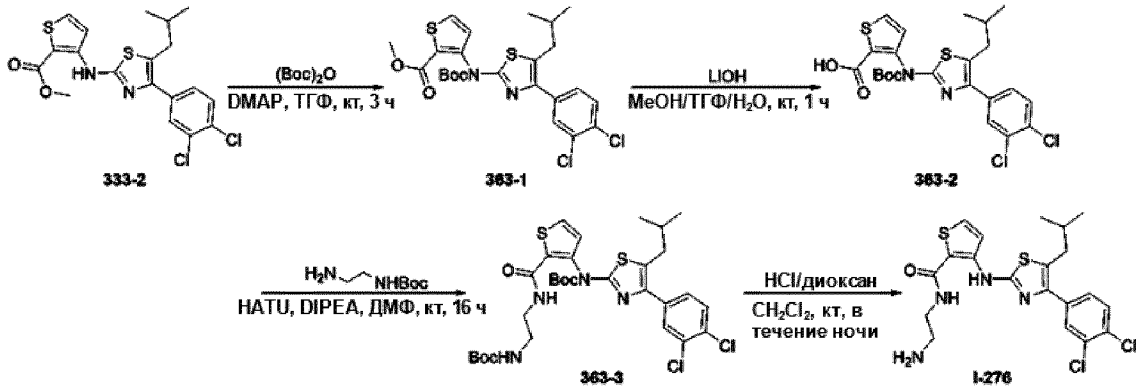


Схема 56: Путь для соединений I-269, I-271, I-272, I-275



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-271, I-272, I-275.

Схема 57: Путь для соединений I-276, I-277



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-277

Схема 58: Путь для соединения I-279

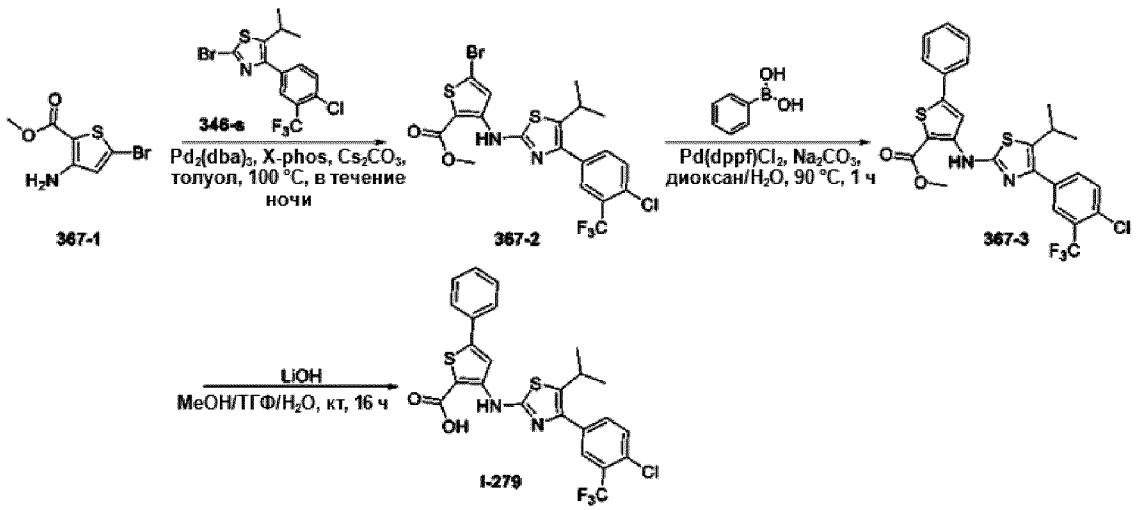


Схема 59: Путь для соединения I-282

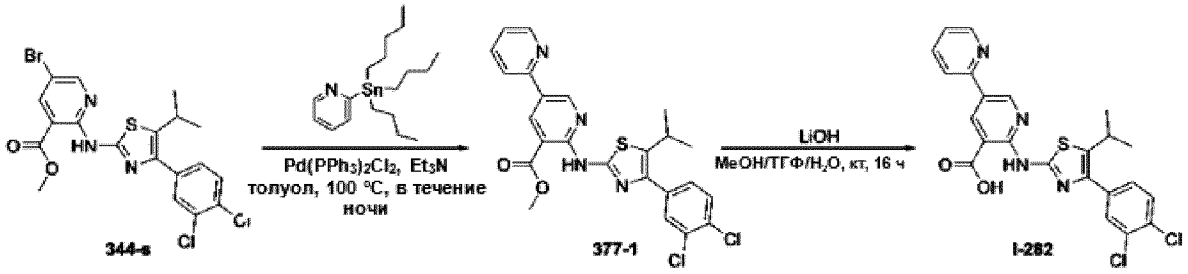
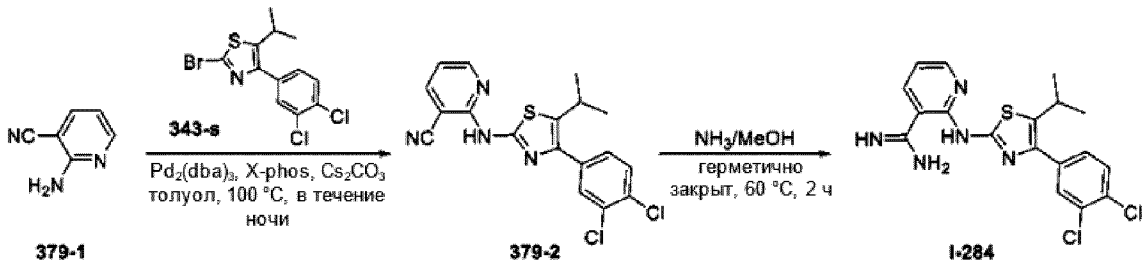


Схема 60: Путь для соединений I-284, I-285



Тот же способ синтеза использовали для другого соединения I-285

[00506] Общая информация. Все испарения проводились *в вакууме* на роторном испарителе. Аналитические образцы сушили *в вакууме* (1–5 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах с силикагелем, пятна визуализировали с применением УФ-света (214 и 254 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля (200–300 меш). Системы растворителей представлены в виде смесей по объему. Все спектры ЯМР были записаны на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги 1H указаны в значениях δ в миллионных долях с дейтерированным растворителем в качестве внутреннего стандарта. Данные представлены следующим образом: химический

сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширенный, м = мультиплет), константа взаимодействия (Гц), интегрирование.

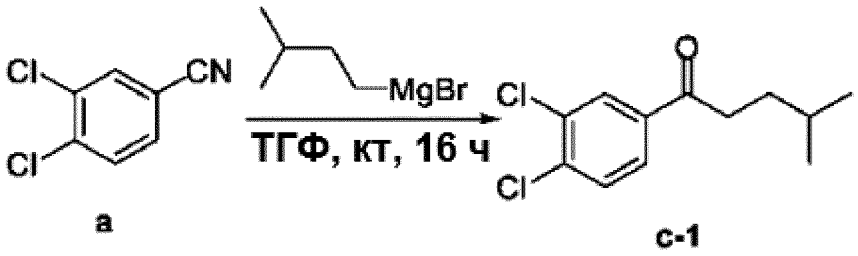
[00507] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серий 6110 или 6120 с ионизацией электрораспылением, и, если не указано иное, общие условия ЖХ-МС были следующими:

Способ А (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 3,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,8 мин, затем в этих условиях в течение 0,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,01 мин).

Способ В (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40°C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05 % ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,05 мин и в этих условиях в течение 0,7 мин.).

Способ С (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,7 мин.)

Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4-метилпентан-1-она (с-1)

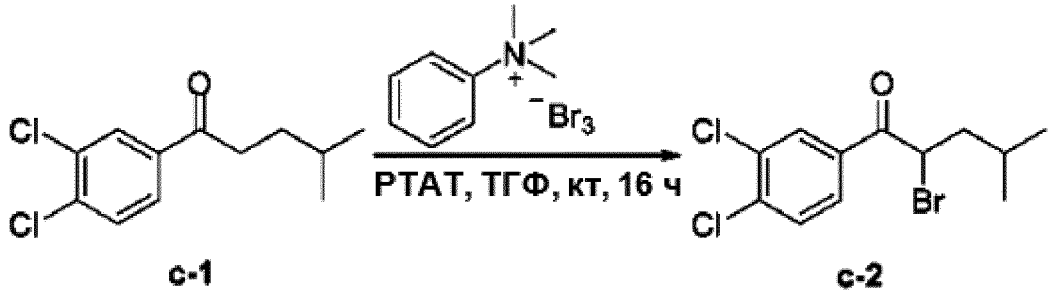


а с-1

[00508] К раствору **а** (25,0 г, 145 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 218 мл, 218 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **с-1** (15,0 г, выход 42%) в виде масла желтого цвета.

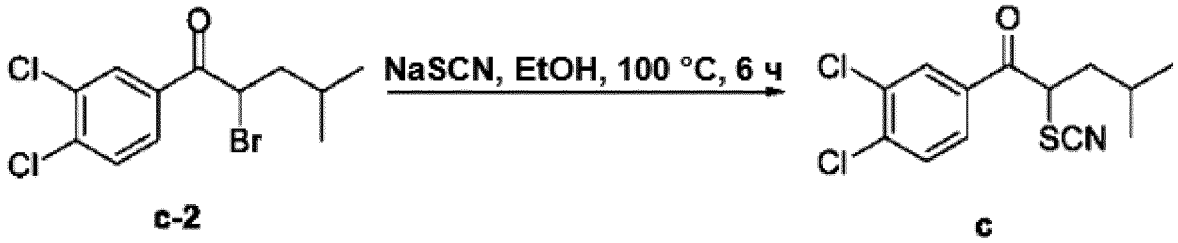
Синтез 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)-4-метилпентан-1-она (с-2)



с-1 **с-2**

[00509] Смесь **с-1** (15,0 г, 61,2 ммоль) и PTAT (34,4 г, 91,8 ммоль) в ТГФ (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (300 мл), а затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **с-2** (20,0 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

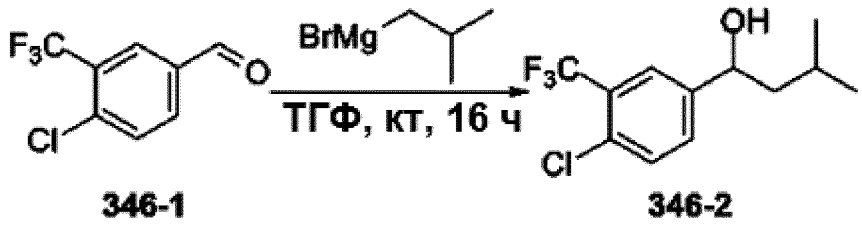
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-4-метил-2-тиоцианатопентан-1-она (с)



с-2 **с**

[00510] Смесь **с-2** (20,0 г, 61,7 ммоль) и NaSCN (10,0 г, 123 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **с** (6,90 г, выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

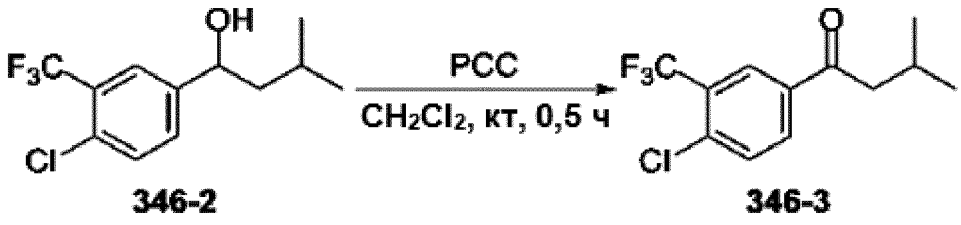
Синтез 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-метилбутан-1-ола (346-2)



346-1 346-2

[00511] К раствору **346-1** (14,0 г, 67,1 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 101 мл, 101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **346-2** (15,0 г, выход 84%) в виде масла желтого цвета.

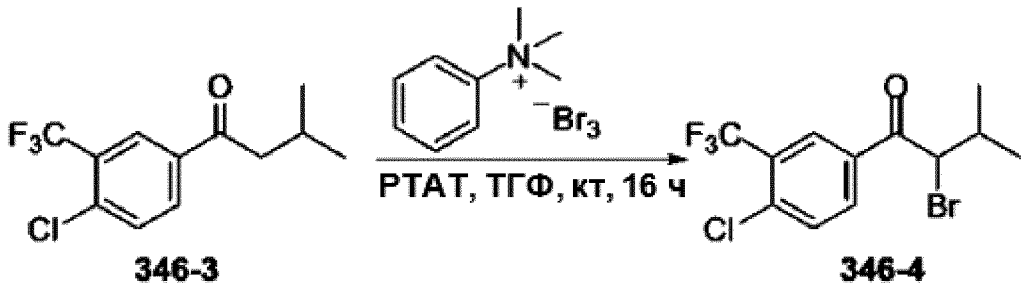
Синтез 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-метилбутан-1-она (346-3)



346-2 346-3

[00512] К раствору **346-2** (15,0 г, 56,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли PCC (18,2 г, 84,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **346-3** (4,00 г, выход 27%) в виде твердого вещества желтого цвета.

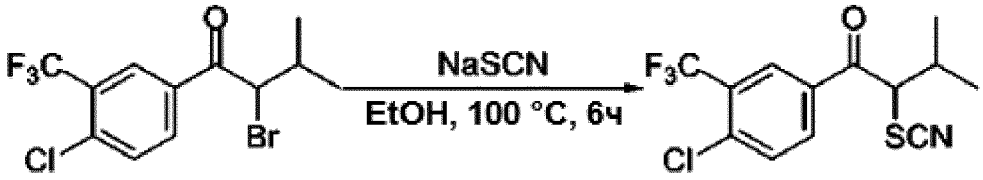
Синтез 2-бром-1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-метилбутан-1-она (346-4)



346-3 346-4

[00513] Смесь **346-3** (4,00 г, 15,1 ммоль) и PTAT (8,50 г, 22,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (200 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **346-4** (5,00 г, выход 96%) в виде масла коричневого цвета.

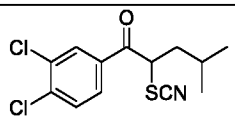
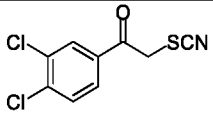
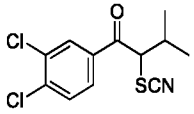
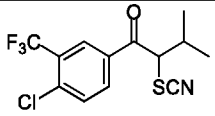
Синтез 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-метил-2-тиоцианатобутан-1-она (346)



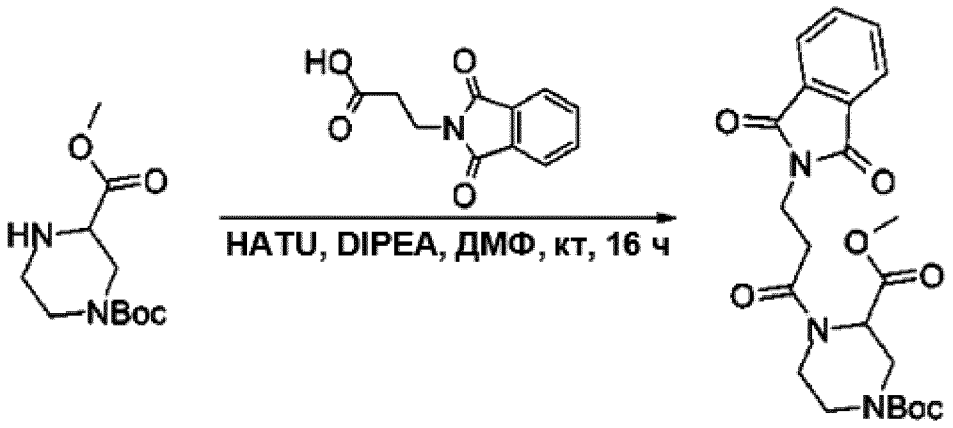
346-4 **346**

[00514] Смесь **346-4** (5,00 г, 14,6 ммоль) и NaSCN (2,36 г, 29,1 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при 100 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **346** (4,60 г, выход 98%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Таблица 4-1: Данные по характеристикам соединений

#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
c		**Способ B,** чистота составляет 75,2%, ВУ = 2,480 мин; МС рассчит.:301,0; МС найдено: 324,1 [M + Na] $^+$.
115		Данные МС отсутствуют.
343		**Способ A,** чистота составляет 87,1%, ВУ = 0,865 мин; МС рассчит.:287,0; МС найдено: 288,1 [M + H] $^+$.
346		**Способ B,** чистота составляет 31,3%, ВУ = 1,699 мин; МС рассчит.:321,0; МС найдено: 322,1 [M + H] $^+$.

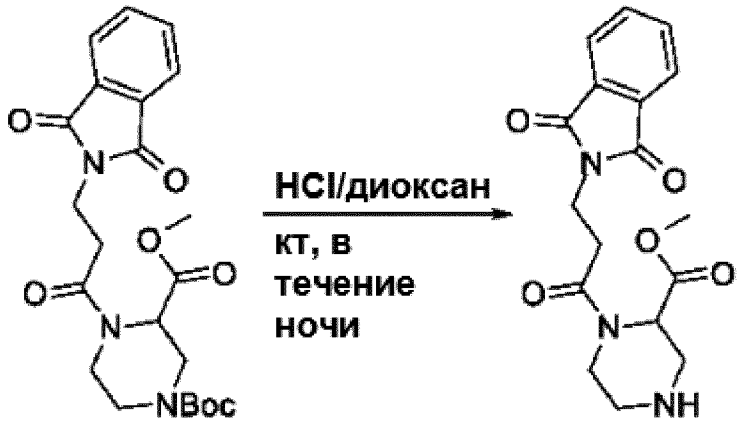
Синтез 1-*трет*-бутил 3-метил 4-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропаноил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (244-2)



244-1 **244-2**

[00515] Смесь **244-1** (178 мг, 0,729 ммоль), 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропановой кислоты (192 мг, 0,874 ммоль), HATU (554 мг, 1,46 ммоль) и DIPEA (188 мг, 1,46 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (150 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **244-2** (270 мг 83%) в виде твердого вещества белого цвета.

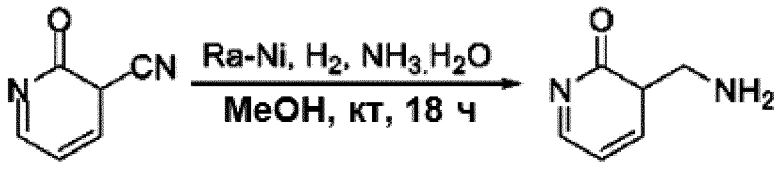
Синтез метил 1-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропаноил)пиперазин-2-карбоксилата (b-244)



244-2 **b-244**

[00516] Смесь **244-2** (270 мг, 0,606 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением **b-244** (160 мг, выход 76%) в виде твердого вещества желтого цвета.

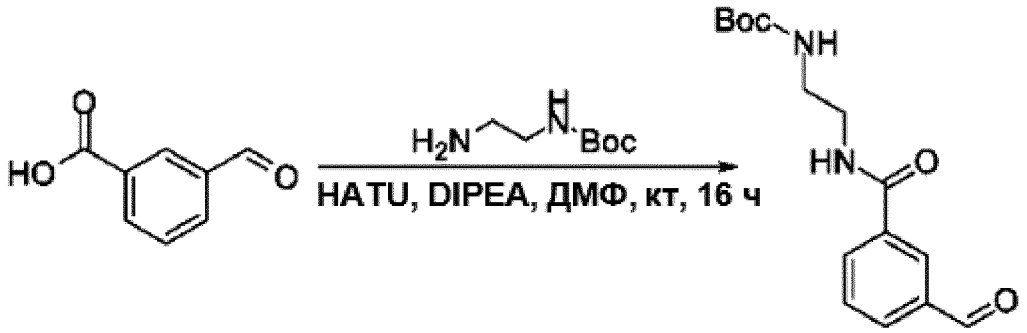
Синтез 3-(аминометил)пиридин-2(3*H*)-она (b-250)



250-1 **b-250**

[00517] Смесь **250-1** (1,00 г, 8,33 ммоль), $NH_3.H_2O$ (W/W = 28%, 1,04 г) и Ni Ренея (1,00 г) в MeOH (200 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 80/1) с получением **b-250** (470 мг, выход 45%) в виде масла желтого цвета.

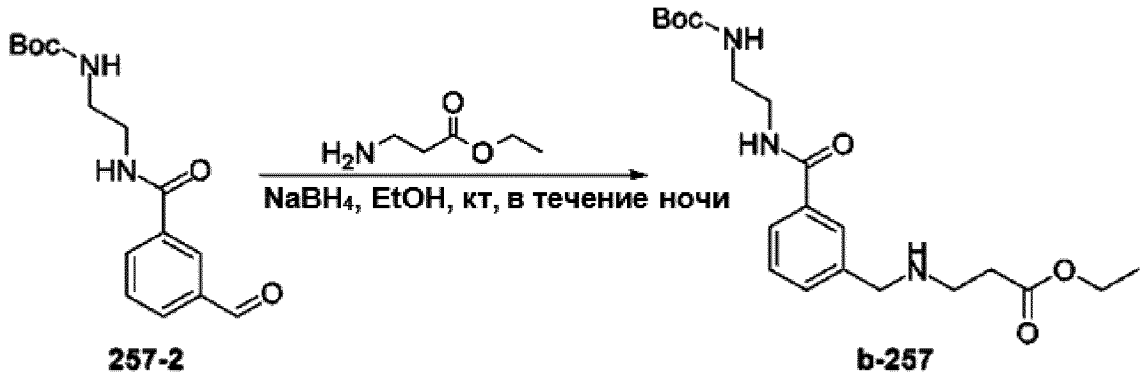
Синтез *трет*-бутил 2-(3-формилбензамидо)этилкарбамата (257-2)



257-1 **257-2**

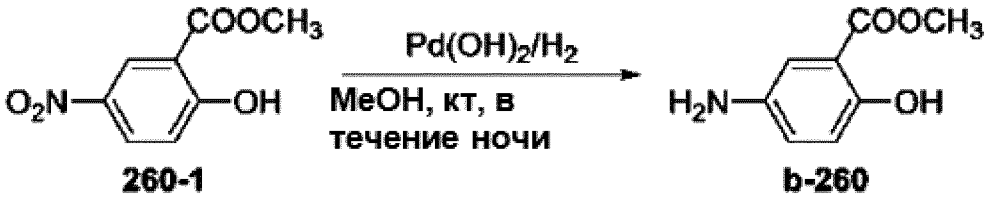
[00518] Смесь **257-1** (1,00 г, 6,66 ммоль), *трет*-бутил 2-аминоэтилкарбамата (1,28 г, 7,99 ммоль), HATU (5,06 г, 13,3 ммоль) и DIPEA (2,58 г, 20,0 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (250 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (150 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **257-2** (2,00 г 100%) в виде масла коричневого цвета.

Синтез этил 3-(3-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этилкарбамоил)бензиламино)пропаноата (b-257)



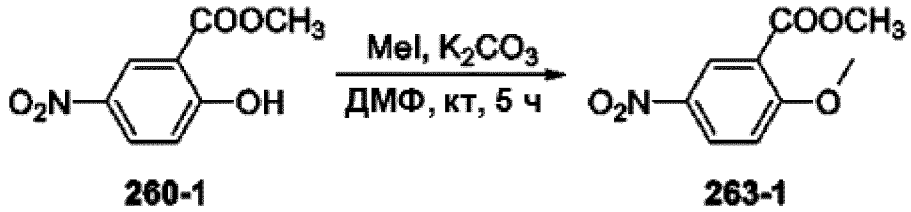
[00519] К раствору **257-2** (2,00 г, 6,84 ммоль) и этил 3-аминопропаноата (962 мг, 8,21 ммоль) в EtOH (50,0 мл) добавляли $NaBH_4$ (517 мг, 13,7 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **b-257** (2,40 г, выход 89%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 5-амино-2-гидроксибензоата (b-260)



[00520] Смесь **260-1** (300 мг, 1,52 ммоль) и $Pd(OH)_2$ (200 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1) с получением **b-260** (200 мг, выход 79%) в виде масла желтого цвета.

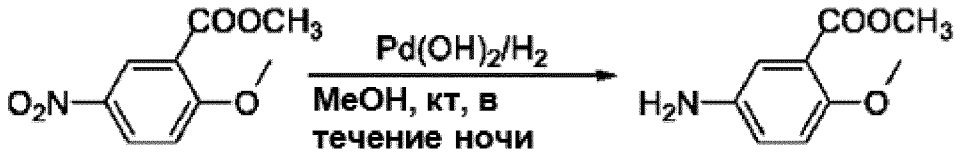
Синтез метил 2-метокси-5-нитробензоата (263-1)



[00521] Смесь **260-1** (500 мг, 2,54 ммоль), MeI (432 мг, 3,04 ммоль) и K_2CO_3 (700 мг, 5,07 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По

завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (150 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **263-1** (400 мг 75%) масла желтого цвета.

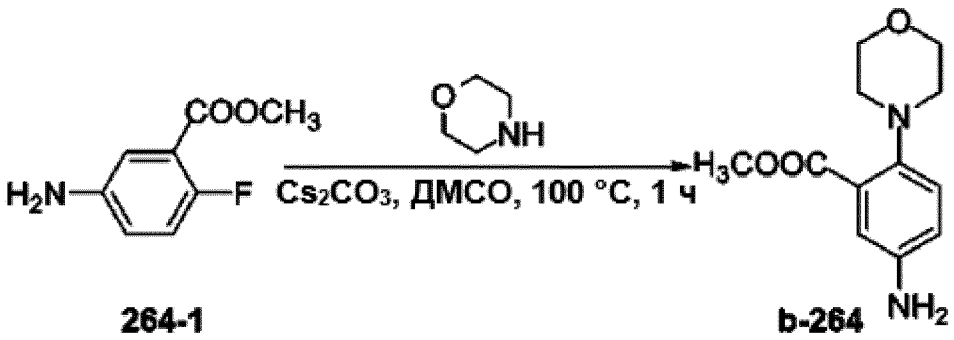
Синтез метил 5-амино-2-метоксибензоата (b-263)



263-1 **b-263**

[00522] Смесь **263-1** (400 мг, 1,89 ммоль) и $Pd(OH)_2$ (200 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **b-263** (350 мг, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

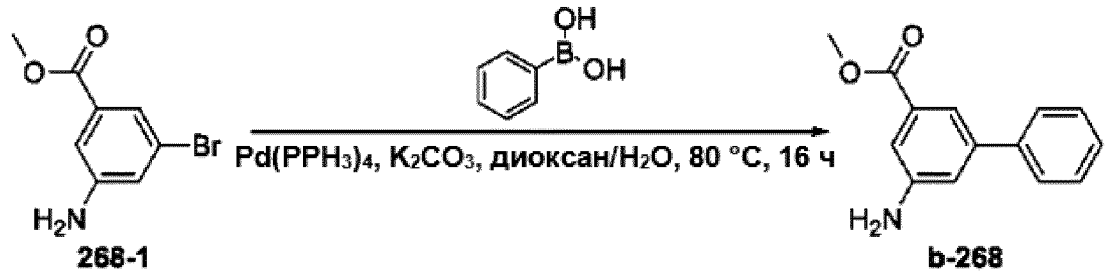
Синтез метил 5-амино-2-морфолинобензоата (b-264)



264-1 **b-264**

[00523] Смесь **264-1** (250 мг, 1,48 ммоль), морфолина (155 мг, 1,77 ммоль) и Cs_2CO_3 (964 мг, 2,96 ммоль) в ДМСО (10,0 мл) перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **b-264** (150 мг, выход 43%) масла желтого цвета.

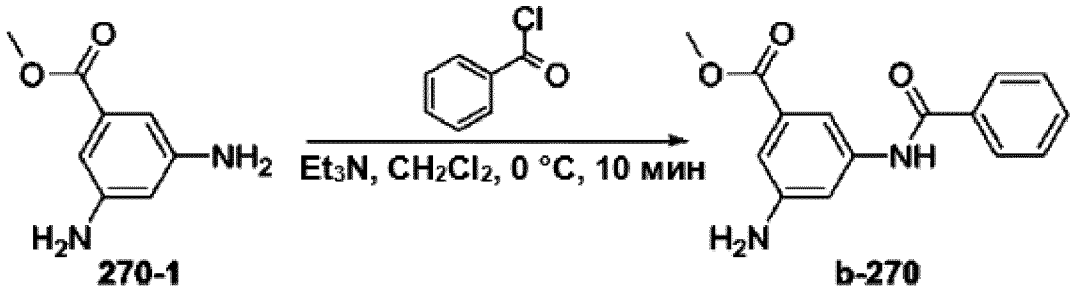
Синтез метил 5-аминобифенил-3-карбоксилата (b-268)



268-1 b-268

[00524] Смесь **268-1** (150 мг, 0,652 ммоль), фенилбороновой кислоты (119 мг, 0,978 ммоль), $Pd(PPH_3)_4$ (15,1 мг, 0,0131 ммоль) и K_2CO_3 (180 мг, 1,30 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 80/1) с получением **b-268** (145 мг, выход 98%) в виде твердого вещества желтого цвета.

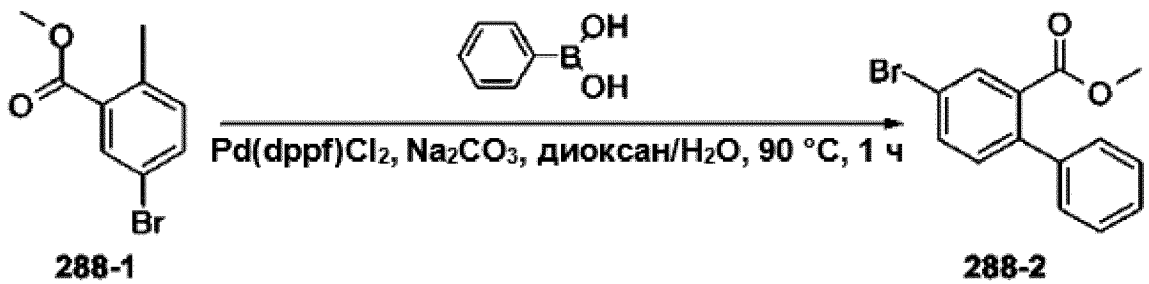
Синтез метил 3-амино-5-бензамидобензоата (b-270)



270-1 b-270

[00525] Смесь **270-1** (500 мг, 3,01 ммоль), бензоилхлорида (508 мг, 3,61 ммоль) и Et_3N (607 мг, 6,01 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 80/1) с получением **b-270** (300 мг, выход 37%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 4-бромбифенил-2-карбоксилата (288-2)

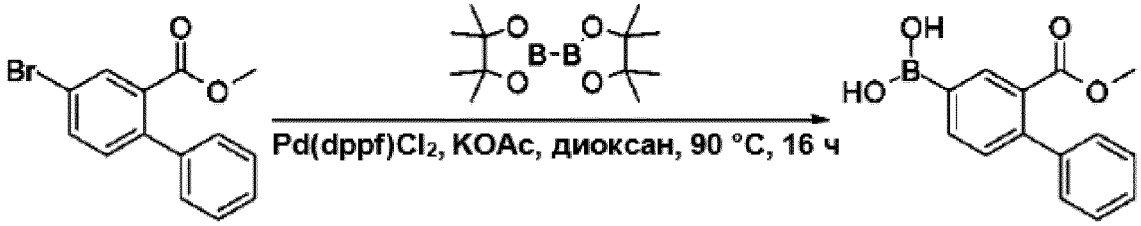


288-1 288-2

[00526] Смесь **288-1** (1,00 г, 2,93 ммоль), фенилбороновой кислоты (536 мг, 4,40 ммоль),

$Pd(dppf)Cl_2$ (107 мг, 0,147 ммоль) и Na_2CO_3 (622 мг, 5,87 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **288-2** (400 мг, выход 47%) в виде твердого вещества желтого цвета.

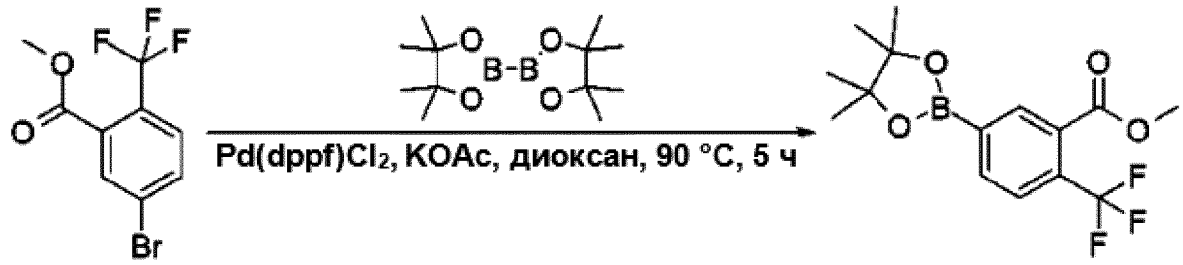
Синтез 2-(метоксикарбонил)бифенил-4-илбороновой кислоты (b-288)



288-2 **b-288**

[00527] Смесь **288-2** (200 мг, 0,687 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (262 мг, 1,03 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (100 мг, 0,137 ммоль) и KOAc (135 мг, 1,37 ммоль) в диоксане (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **b-288** (100 мг, выход 57%) в виде масла желтого цвета.

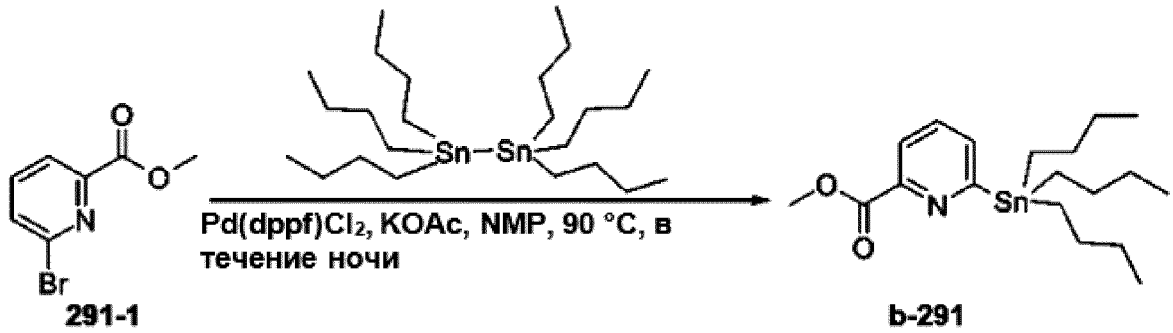
Синтез метил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензоата (b-290)



290-1 **b-290**

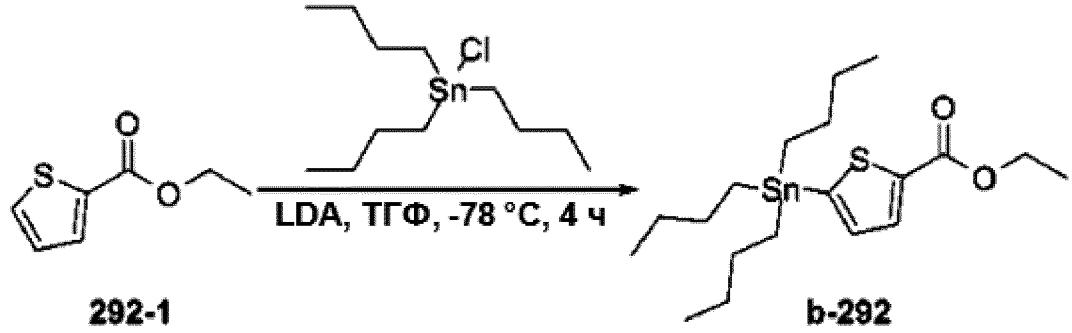
[00528] Смесь **290-1** (100 мг, 0,353 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (135 мг, 0,530 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (12,9 мг, 0,018 ммоль) и KOAc (69,3 мг, 0,706 ммоль) в диоксане (5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **b-290** (100 мг, выход 86%) в виде масла желтого цвета.

Синтез метил 6-(трибутилстаннил)пиколината (b-291)



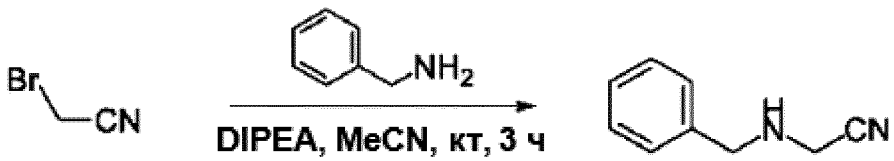
[00529] Смесь **291-1** (1,00 г, 4,63 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннана (4,03 г, 6,94 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (169 мг, 0,231 ммоль) и KOAc (90,9 мг, 0,926 ммоль) в NMP (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (250 мл), и экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/1) с получением **b-291** (500 мг 25%) в виде масла желтого цвета.

Синтез этил 5-(трибутилстаннил)тиофен-2-карбоксилата (b-292)



[00530] К раствору **292-1** (1,00 г, 6,40 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) добавляли LDA (1,0 М в ТГФ, 9,60 мл, 9,60 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 часа, а затем в реакционную смесь добавляли трибутилхлорстаннан (2,50 г, 7,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением **b-292** (1,30 г 46%) в виде бесцветного масла.

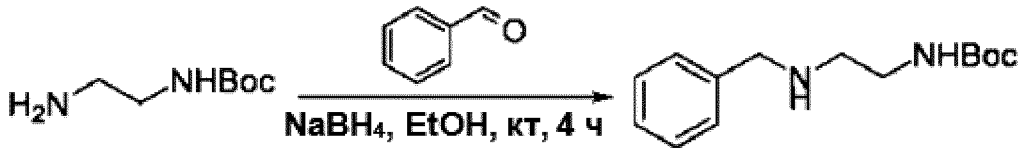
Синтез 2-(бензиламино)ацетонитрила (b-294)



294-1 **b-294**

[00531] Смесь **294-1** (1,00 г, 8,34 ммоль), фенилметанамина (983 мг, 9,17 ммоль) и DIPEA (2,15 г, 16,7 ммоль) в MeCN (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **b-294** (1,10 г, выход 90%) в виде масла коричневого цвета.

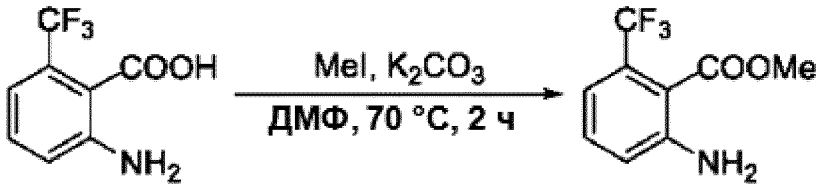
Синтез *трет*-бутил 2-(бензиламино)этилкарбамата (b-295)



295-1 **b-295**

[00532] К раствору **295-1** (500 мг, 3,12 ммоль) и бензальдегида (331 мг, 3,12 ммоль) в EtOH (50,0 мл) добавляли $NaBH_4$ (177 мг, 4,68 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **b -295** (550 мг 70%) в виде бесцветного масла.

Синтез метил 2-амино-6-(трифторметил)бензоата (b-300)

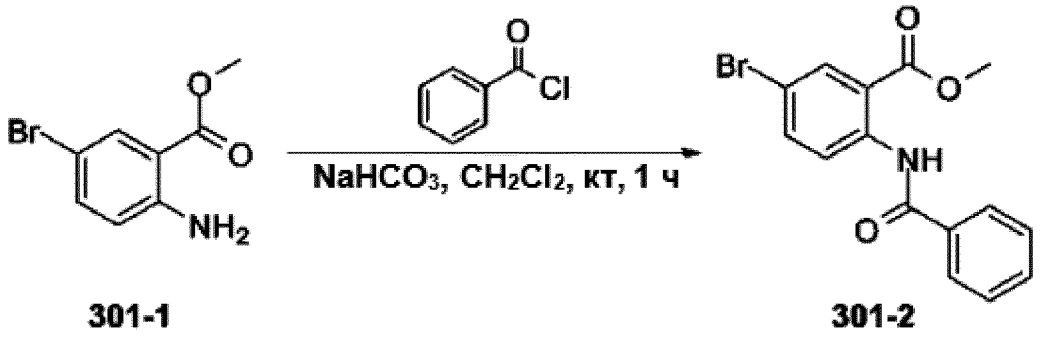


300-1 **b-300**

[00533] Смесь **300-1** (500 мг, 2,44 ммоль), MeI (415 мг, 2,92 ммоль) и K_2CO_3 (673 мг, 4,87 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (250 мл), и экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **b-300** (450 мг 84%) в виде твердого вещества желтого цвета.

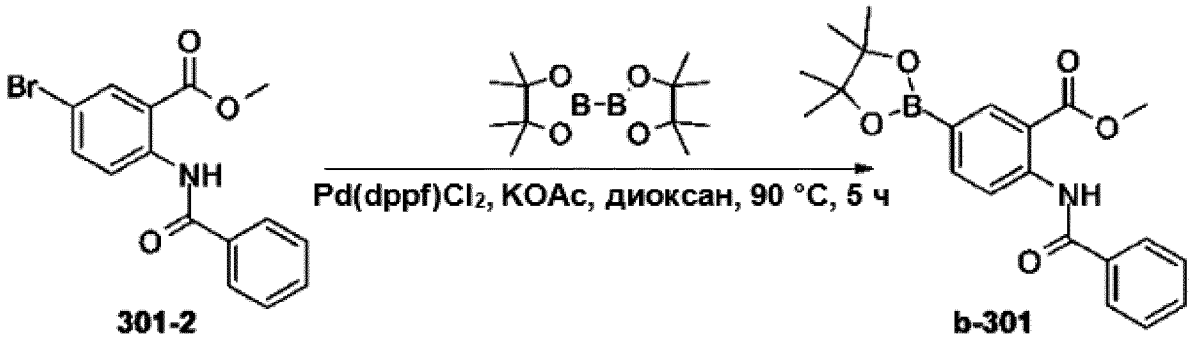
Синтез метил 2-бензамидо-5-бромбензоата (**301-2**)



301-1 **301-2**

[00534] Смесь **301-1** (1,00 г, 4,35 ммоль), бензоилхлорида (733 мг, 5,22 ммоль) и $NaHCO_3$ (921 мг, 8,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **301-2** (1,36 г, выход 94%) в виде твердого вещества серого цвета.

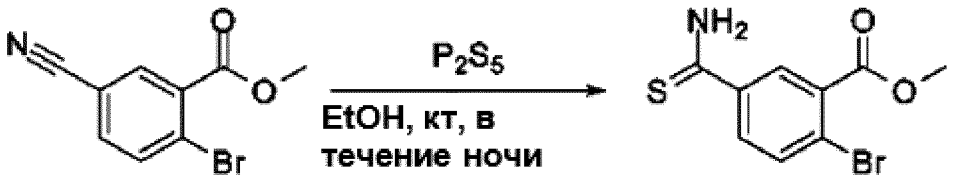
Синтез метил 2-бензамидо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)бензоата (**b-301**)



301-2 **b-301**

[00535] Смесь **301-2** (1,16 г, 3,47 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,32 г, 5,21 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (127 мг, 0,174 ммоль) и KOAc (681 мг, 6,94 ммоль) в диоксане (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **b-301** (1,36 г, выход 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

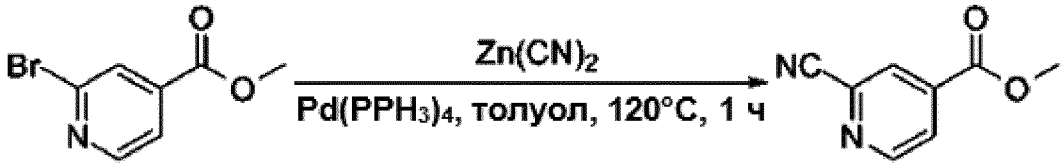
Синтез метил 2-бром-5-карбамотиоилбензоата (b-287)



287-1 **b-287**

[00536] Смесь **287-1** (200 мг, 0,833 ммоль) и P_2S_5 (222 мг, 1,00 ммоль) в EtOH (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **b-287** (200 мг, выход 88%) в виде твердого вещества желтого цвета.

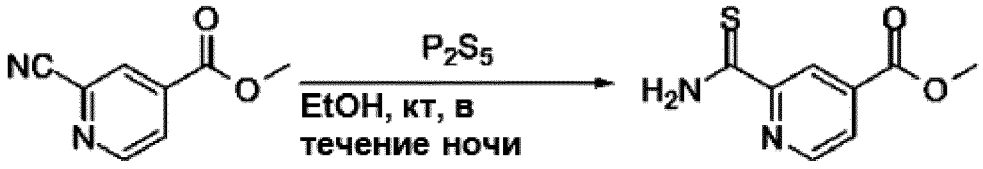
Синтез метил 2-цианоизоникотината (302-2)



302-1 **302-2**

[00537] Смесь **302-1** (1,70 г, 7,87 ммоль), $Zn(CN)_2$ (462 мг, 3,93 ммоль) и $Pd(PPH_3)_4$ (182 мг, 0,157 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 120 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **302-2** (1,00 г, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-карбамотиоилизоникотината (b-302)

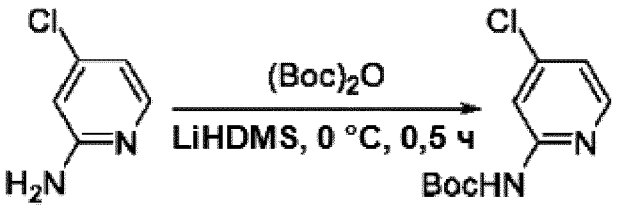


302-2 **b-302**

[00538] Смесь **302-2** (1,00 г, 6,17 ммоль) и P_2S_5 (1,64 г, 7,400 ммоль) в EtOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1)

с получением **b-302** (400 мг, выход 33%) в виде твердого вещества желтого цвета.

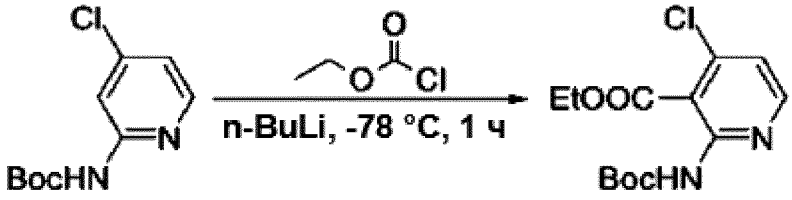
Синтез *трет*-бутил 4-хлорпиридин-2-илкарбамата (310-2)



310-1 **310-2**

[00539] К раствору **310-1** (5,00 г, 38,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли LiHDMS (1,0 М в гексане, 92,7 мл, 92,7 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин, а затем в реакционную смесь добавляли $(Boc)_2O$ (10,2 г, 46,7 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. По завершении реакции реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (200 мл), а затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **310-2** (6,20 г 70%) в виде твердого вещества серого цвета.

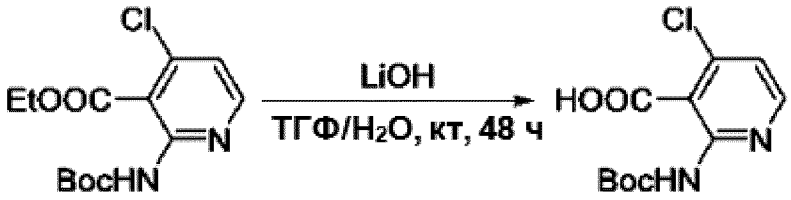
Синтез этил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-хлорникотината (310-3)



310-2 **310-3**

[00540] К раствору **310-2** (3,00 г, 13,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли n-BuLi (2,0 М в ТГФ, 16,4 мл, 32,8 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, а затем в реакционную смесь добавляли этилкарбонохлоридат (2,14 г, 19,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **310-3** (2,10 г 53%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

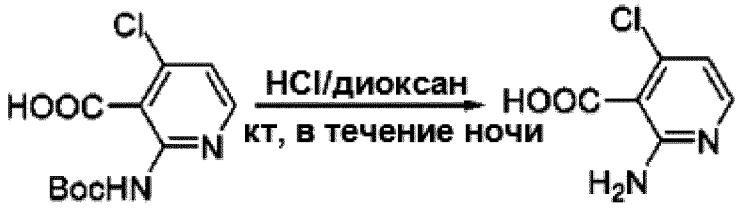
Синтез 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-хлорникотиновой кислоты (310-4)



310-3 **310-4**

[00541] К раствору **310-3** (200 мг, 0,665 ммоль) в ТГФ/H_2O (об./об. = 4/1, 5,00 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,83 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **310-4** (100 мг, выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета.

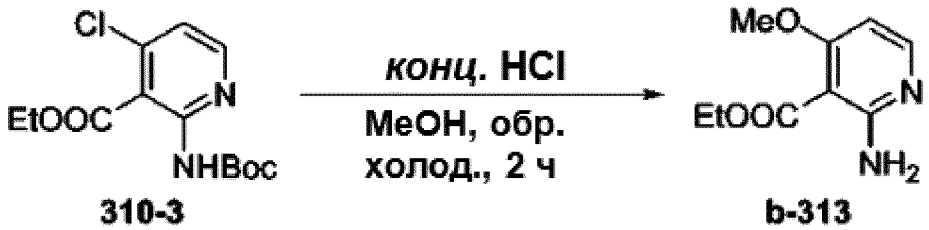
Синтез 2-амино-4-хлорникотиновой кислоты (b-310)



310-4 **b-310**

[00542] Смесь **310-4** (100 мг, 0,366 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **b-310** (80,0 мг, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

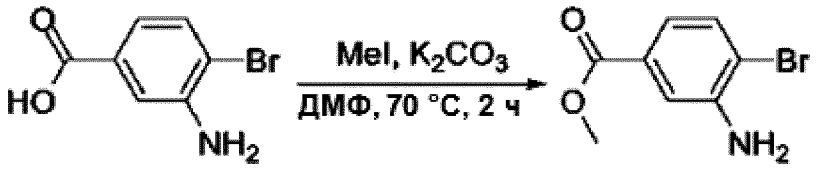
Синтез этил 2-амино-4-метоксиникотината (b-313)



310-3 **b-313**

[00543] Смесь **310-3** (200 мг, 0,665 ммоль) и конц. HCl (2,0 мл) в MeOH (5,0 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **b-313** (160 мг, выход 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

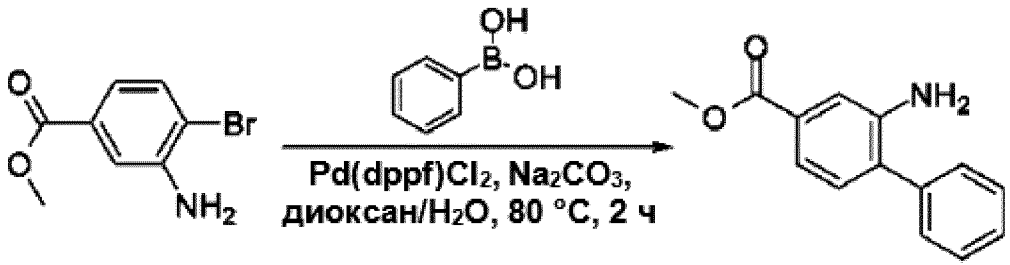
Синтез метил 3-амино-4-бромбензоата (**332-2**)



332-1 **332-2**

[00544] Смесь **332-1** (1,00 г, 4,63 ммоль), MeI (788 мг, 5,55 ммоль) и K_2CO_3 (1,28 г, 9,26 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (250 мл), и экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **332-2** (800 мг 75%) в виде твердого вещества желтого цвета.

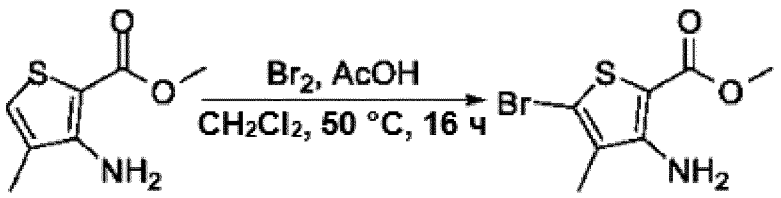
Синтез 2-(бензил(2-карбоксиэтил)амино)-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-5-карбоновой кислоты (b-332)



332-2 **b-332**

[00545] Смесь **332-2** (800 мг, 3,48 ммоль), фенилбороновой кислоты (636 мг, 5,22 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (127 мг, 0,174 ммоль) и Na_2CO_3 (738 мг, 6,96 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **b-332** (700 мг, выход 89%) в виде твердого вещества желтого цвета.

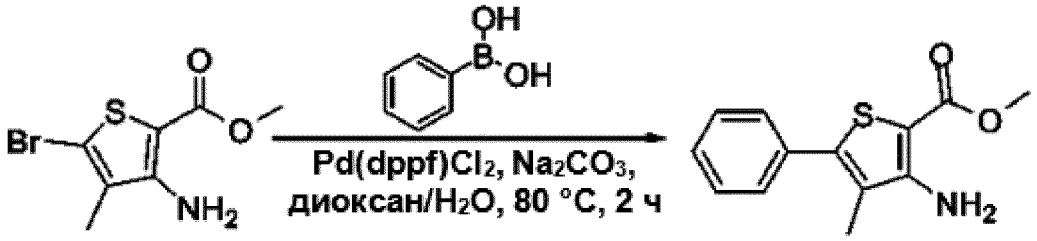
Синтез метил 3-амино-5-бром-4-метилтиофен-2-карбоксилата (361-2)



361-1 **361-2**

[00546] К раствору **361-1** (2,00 г, 11,7 ммоль) и AcOH (20 мл) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли Br_2 (1,96 г, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл), а затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **361-2** (600 мг 21%) в виде масла желтого цвета.

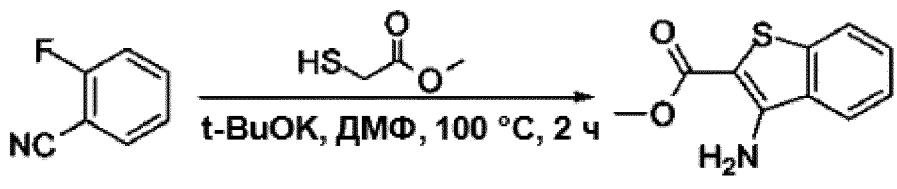
Синтез метил 3-амино-4-метил-5-фенилтиофен-2-карбоксилата (b-361)



361-2 **b-361**

[00547] Смесь **361-2** (600 мг, 2,40 ммоль), фенилбороновой кислоты (439 мг, 3,60 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (87,7 мг, 0,120 ммоль) и Na_2CO_3 (509 мг, 4,80 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **b-361** (200 мг, выход 34%) в виде твердого вещества желтого цвета.

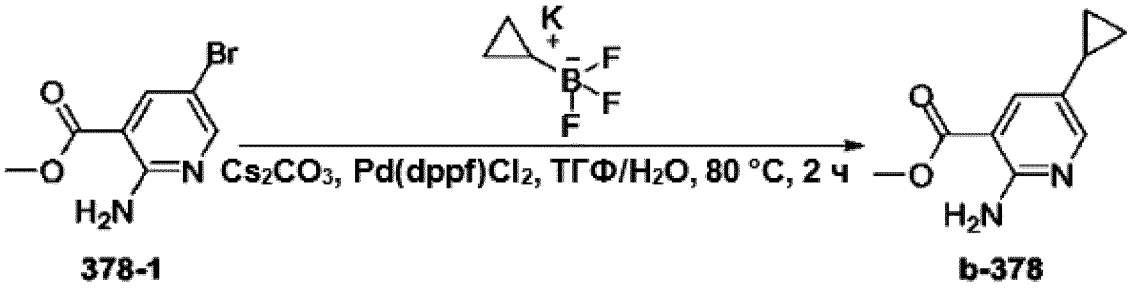
Синтез метил 3-аминобензо[*b*]тиофен-2-карбоксилата (b-372)



372-1 **b-372**

[00548] Смесь **372-1** (1,00 г, 8,26 ммоль), метил 2-меркаптоацетата (1,05 г, 9,91 ммоль) и *t*-BuOK (1,85 г, 16,5 ммоль) в ДМФ (10,0 мл) перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 150/1) с получением **b-372** (1,20 г, выход 70%) в виде твердого вещества желтого цвета.

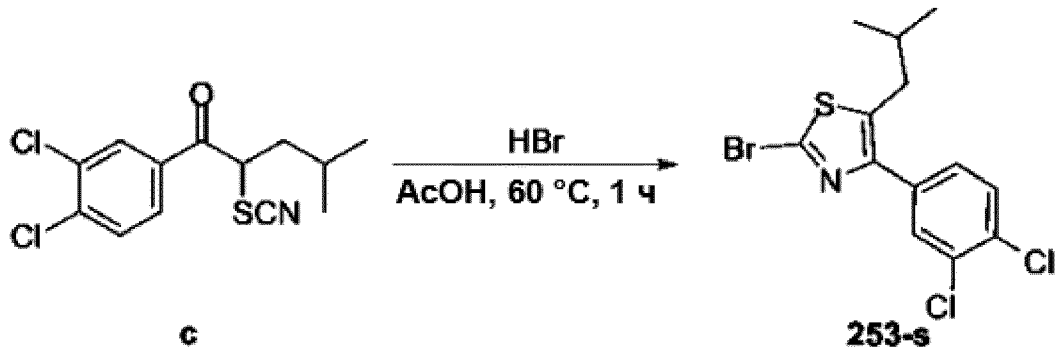
Синтез метил 2-амино-5-циклопропилникотината (b-378)



378-1 **b-378**

[00549] Смесь **378-1** (1,00 г, 4,33 ммоль), калия циклопропилтрифторбората (961 мг, 6,49 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (158 мг, 0,216 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,82 г, 8,66 ммоль) в ТГФ/H_2O (об./об. = 5/1, 50,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **b-378** (190 мг, выход 23%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-бром-4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазола (253-s)

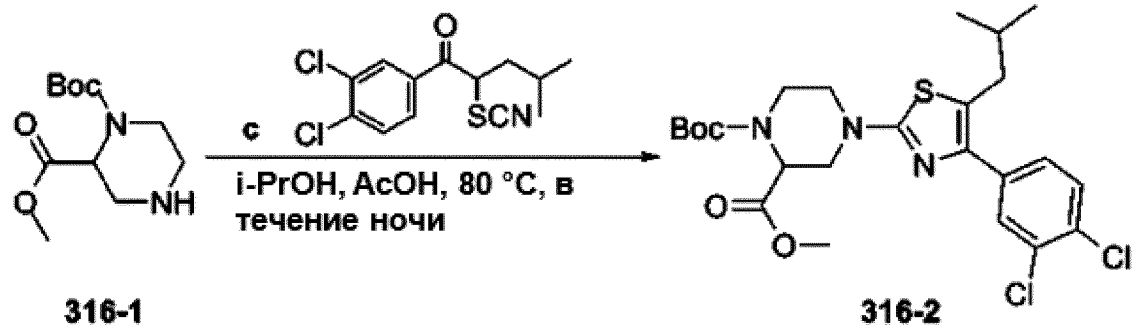


c **253-s**

[00550] Смесь **c** (3,10 г, 10,3 ммоль) в HBr (2,0 M в AcOH, 20,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле -s(петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **253-s** (3,30 г, выход 88%) в виде твердого вещества желтого цвета.

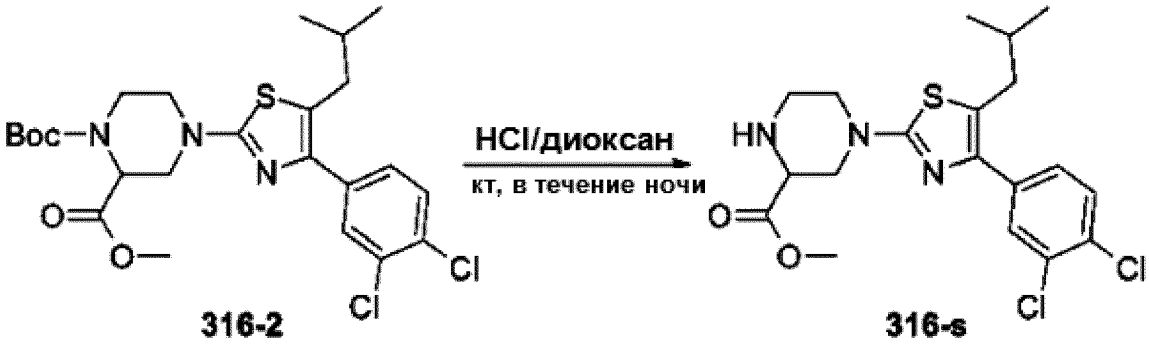
Синтез 1-трет-бутил 2-метил 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-

ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (316-2)



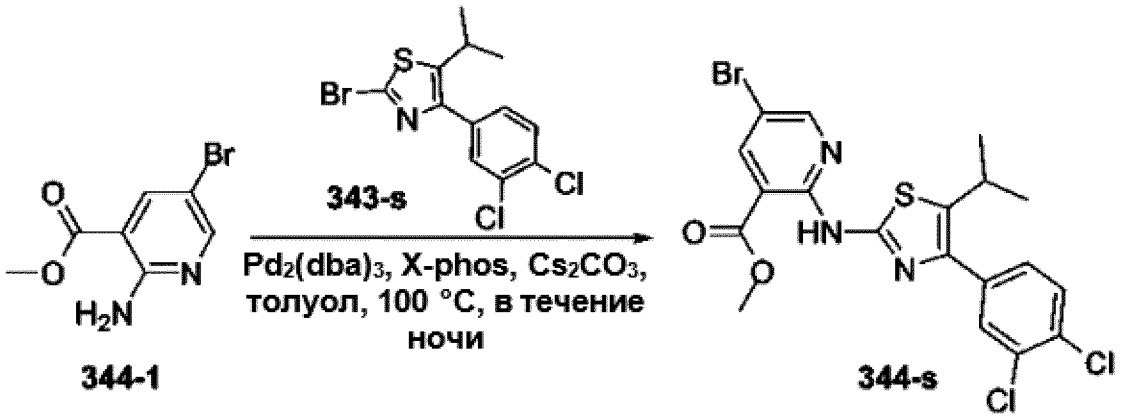
[00551] Смесь **316-1** (1,00 г, 4,09 ммоль), AcOH (491 мг, 8,19 ммоль) и **c** (1,24 г, 4,09 ммоль) в *i*-PrOH (10,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **316-2** (2,00 г, выход 92%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоксилата (316-s)



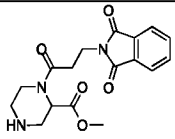
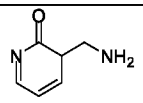
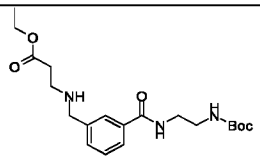
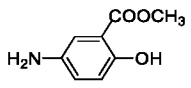
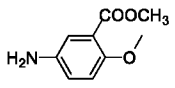
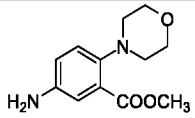
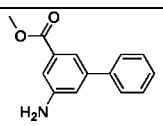
[00552] Смесь **316-2** (2,00 г, 0,401 ммоль) в HCl (4,0 M в диоксане, 30,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением **316-s** (1,20 г, выход 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

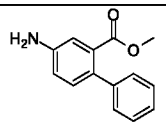
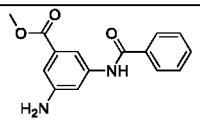
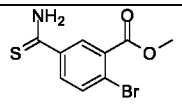
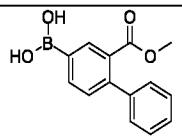
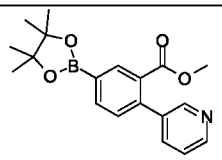
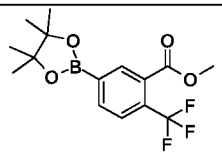
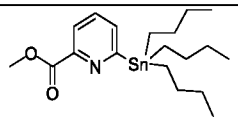
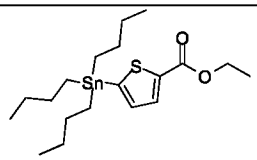
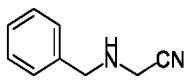
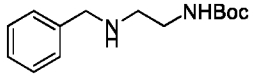
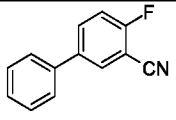
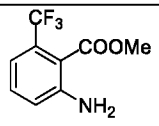
Синтез метил 5-бром-2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)никотината (344-s)

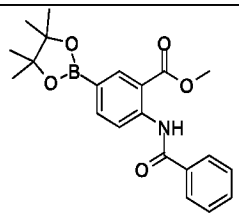
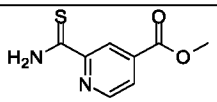
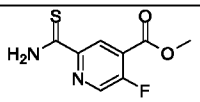
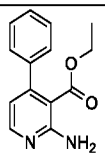
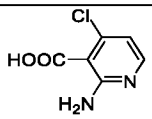
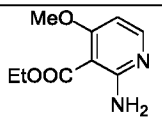
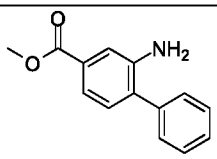
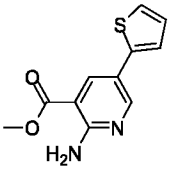
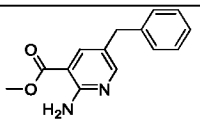
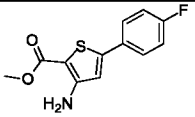
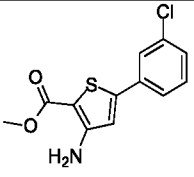


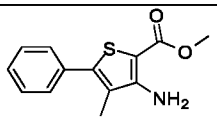
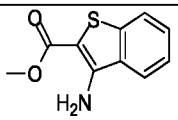
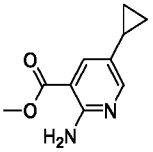
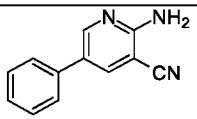
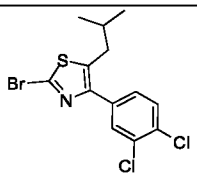
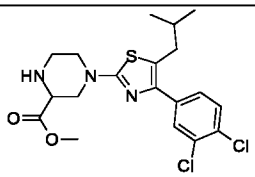
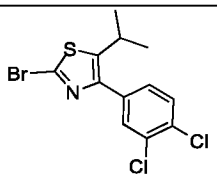
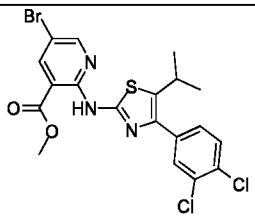
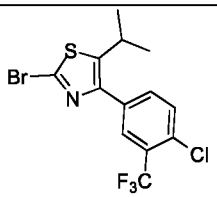
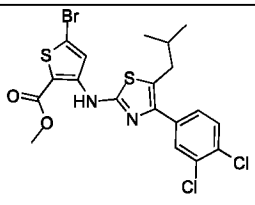
[00553] Смесь **344-1** (500 мг, 2,16 ммоль), **343-s** (760 мг, 2,16 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,3 мг, 0,0432 ммоль), X-phos (31,3 мг, 0,0541 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,41 г, 4,33 ммоль) в толуоле (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **344-s** (420 мг, выход 39%) в виде твердого вещества желтого цвета.

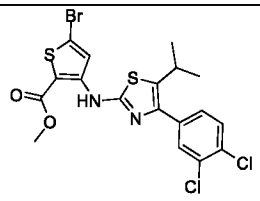
Схема 2: Данные по характеристикам соединений

#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
b-244		**Способ C,** чистота составляет 84,1%, ВУ = 1,474 мин; МС рассчит.:345,1; МС найдено: 346,3 $[M + H]^+$.
b-250		**Способ C,** чистота составляет 85,9%, ВУ = 0,387 мин; МС рассчит.:124,1; МС найдено: 125,3 $[M + H]^+$.
b-257		**Способ C,** чистота составляет 73,9%, ВУ = 1,843 мин; МС рассчит.:393,2; МС найдено: 394,3 $[M + H]^+$.
b-260		**Способ A,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 0,340 мин; МС рассчит.:167,1; МС найдено: 168,4 $[M + H]^+$.
b-263		**Способ A,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 0,303 мин; МС рассчит.:181,1; МС найдено: 182,4 $[M + H]^+$.
b-264		**Способ A,** чистота составляет 81,3%, ВУ = 0,430 мин; МС рассчит.:236,1; МС найдено: 237,4 $[M + H]^+$.
b-268		**Способ A,** чистота составляет 99,3%, ВУ = 0,641 мин; МС рассчит.:227,1; МС найдено: 228,4 $[M + H]^+$.

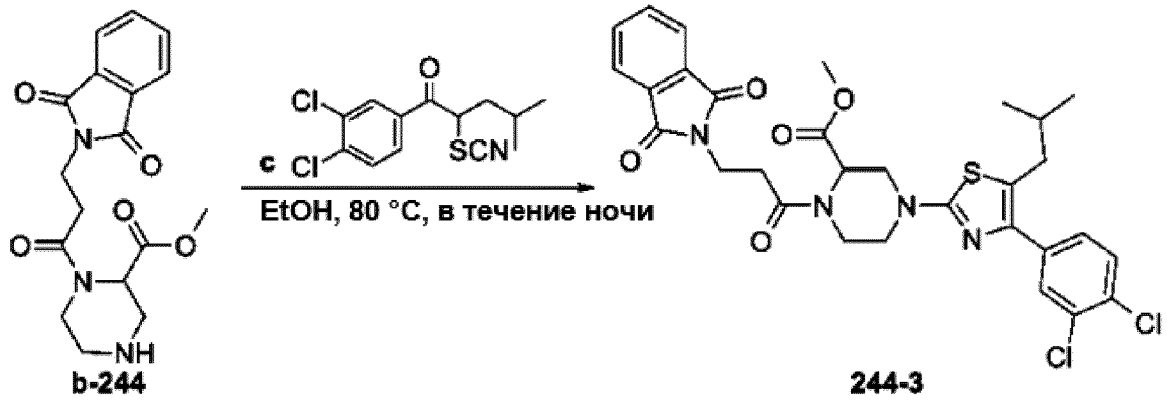
#	Химическая структура	ЖХ-МС
b-269		**Способ C,** чистота составляет 98,0%, ВУ = 1,752 мин; МС рассчит.:227,1; МС найдено: 228,3 $[M + H]^+$.
b-270		**Способ A,** чистота составляет 51,5%, ВУ = 0,525 мин; МС рассчит.:270,1; МС найдено: 271,2 $[M + H]^+$.
b-287		**Способ B,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 1,612 мин; МС рассчит.:273,0; МС найдено: 274,0 $[M + H]^+$.
b-288		**Способ B,** чистота составляет 79,3%, ВУ = 1,646 мин; МС рассчит.:256,1; МС найдено: 257,2 $[M + H]^+$.
b-289		**Способ B,** чистота составляет 35,8%, ВУ = 1,618 мин; МС рассчит.:339,2; МС найдено: 340,3 $[M + H]^+$.
b-290		**Способ C,** чистота составляет 69,4%, ВУ = 2,407 мин; МС рассчит.:330,1; МС не найдено.
b-291		**Способ B,** чистота составляет 90,8%, ВУ = 2,128 мин; МС рассчит.:427,2; МС найдено: 428,2 $[M + H]^+$.
b-292		^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 0,86-0,91 (9H, м), 1,10-1,15 (5H, м), 1,30-1,39 (10H, м), 1,51-1,59 (6H, м), 4,34 (2H, кв, *J* = 7,6 Гц), 7,14 (1H, д, *J* = 3,2 Гц), 7,87 (1H, д, *J* = 3,2 Гц).
b-294		**Способ B,** чистота составляет 54,6%, ВУ = 0,985 мин; МС рассчит.:146,1; МС найдено: 147,3 $[M + H]^+$.
b-295		**Способ B** чистота составляет 48,1%, ВУ = 1,512 мин; МС рассчит.:250,2; МС найдено: 251,3 $[M + H]^+$.
b-299		**Способ C,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,245 мин; МС рассчит.:222,1; МС не найдено.
b-300		**Способ B,** чистота составляет 90,1%, ВУ = 1,768 мин; МС рассчит.:219,1; МС найдено: 220,1 $[M + H]^+$.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
b-301		**Способ C,** чистота составляет 80,6%, ВУ = 2,302 мин; МС рассчит.:381,2; МС найдено: 382,2 [M + H] $^{+}$.
b-302		**Способ B,** чистота составляет 88,7%, ВУ = 1,488 мин; МС рассчит.:196,0; МС найдено: 197,1 [M + H] $^{+}$.
b-306		**Способ B,** чистота составляет 72,2%, ВУ = 1,523 мин; МС рассчит.:214,0; МС найдено: 215,1 [M + H] $^{+}$.
b-309		**Способ B,** чистота составляет 92,1%, ВУ = 1,459 мин; МС рассчит.:242,1; МС найдено: 243,3 [M + H] $^{+}$.
b-310		Данные МС отсутствуют.
b-313		Данные МС отсутствуют.
b-332		**Способ A,** чистота составляет 99,5%, ВУ = 0,707 мин; МС рассчит.:227,1; МС найдено: 228,4 [M + H] $^{+}$.
b-348		**Способ C,** чистота составляет 81,1%, ВУ = 2,308 мин; МС рассчит.:234,1; МС найдено: 235,0 [M + H] $^{+}$.
b-349		**Способ B,** чистота составляет 69,9%, ВУ = 1,475 мин; МС рассчит.:242,1; МС найдено: 243,3 [M + H] $^{+}$.
b-357		**Способ C,** чистота составляет 51,7%, ВУ = 1,151 мин; МС рассчит.:272,1; МС найдено: 273,1 [M + H] $^{+}$.
b-358		**Способ A,** чистота составляет 95,6%, ВУ = 0,510 мин; МС рассчит.:239,1; МС найдено: 240,0 [M + H] $^{+}$.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
b-361		**Способ B,** чистота составляет 75,1%, ВУ = 2,559 мин; МС рассчит.:247,1; МС найдено: 248,2 $[M + H]^+$.
b-372		**Способ A,** чистота составляет 100%, ВУ = 0,696 мин; МС рассчит.:207,0; МС найдено: 208,3 $[M + H]^+$.
b-378		**Способ A,** чистота составляет 82,4%, ВУ = 0,426 мин; МС рассчит.:192,1; МС найдено: 193,4 $[M + H]^+$.
b-380		**Способ A,** чистота составляет 85,8%, ВУ = 0,595 мин; МС рассчит.:195,1; МС найдено: 196,3 $[M + H]^+$.
253-s		**Способ B,** чистота составляет 96,3%, ВУ = 2,508 мин; МС рассчит.:363,0; МС найдено: 364,0 $[M + H]^+$.
316-s		**Способ B,** чистота составляет 93,4%, ВУ = 1,951 мин; МС рассчит.:427,1; МС найдено: 428,1 $[M + H]^+$.
343-s		**Способ A,** чистота составляет 91,2%, ВУ = 1,055 мин; МС рассчит.:349,0; МС найдено: 350,0 $[M + H]^+$.
344-s		**Способ B,** чистота составляет 83,8%, ВУ = 2,577 мин; МС рассчит.:499,0; МС найдено: 500,0 $[M + H]^+$.
346-s		**Способ B,** чистота составляет 94,3%, ВУ = 2,406 мин; МС рассчит.:383,0; МС найдено: 384,0 $[M + H]^+$.
356-s		**Способ B,** чистота составляет 84,8%, ВУ = 2,916 мин; МС рассчит.:498,0; МС не найдено.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
366-s		Данные МС отсутствуют.

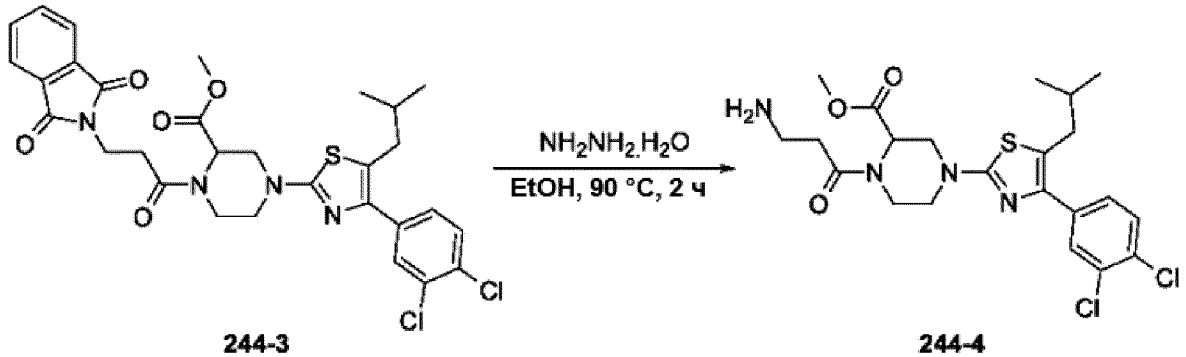
Синтез метил 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-1-(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропаноил)пиперазин-2-карбоксилата (244-3)



b-244 244-3

[00554] Смесь **b-244** (160 мг, 0,463 ммоль) и **c** (140 мг, 0,463 ммоль) в EtOH (5,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **244-3** (200 мг, выход 69%) в виде масла желтого цвета.

Синтез метил 1-(3-аминопропаноил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоксилата (244-4)

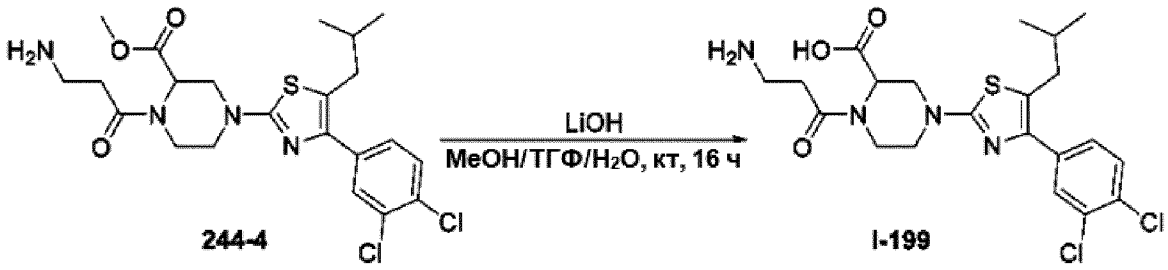


244-3 244-4

[00555] Смесь **244-3** (200 мг, 0,318 ммоль) и гидразингидрата (31,8 мг, 0,635 ммоль) в EtOH (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с

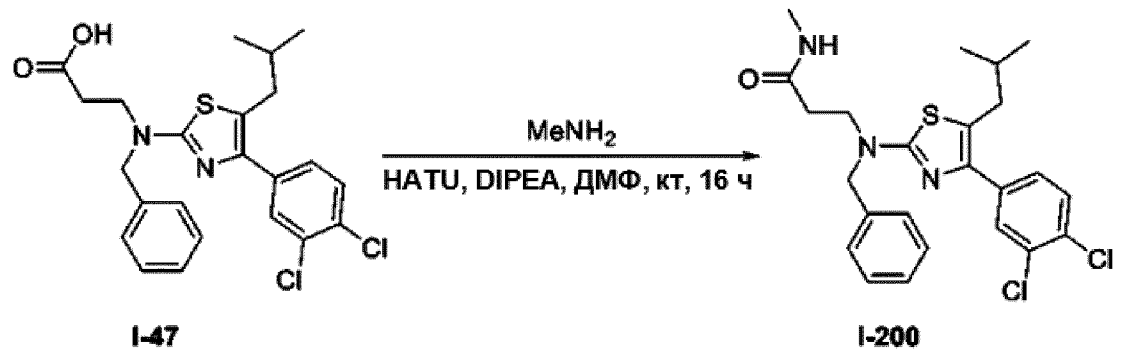
получением **244-4** (150 мг, выход 95%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 1-(3-аминопропаноил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (I-199)



[00556] К раствору **244-4** (150 мг, 0,300 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,375 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (30,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-199** (10,0 мг, выход 6,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

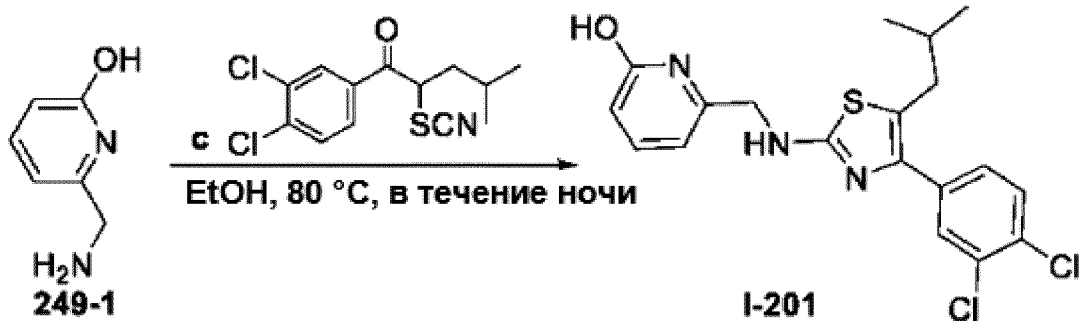
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)-*N*-метилпропанамида (I-200)



[00557] Смесь **I-47** (100 мг, 0,216 ммоль), метиламина (8,04 мг, 0,259 ммоль), HATU (164 мг, 0,432 ммоль) и DIPEA (83,5 мг, 0,647 ммоль) в ДМФ (2,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (20,0 мл),По завершении реакции реакционную смесь выливали EtOAc (30,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (20,0 мл x 2) и солевым раствором (20,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с

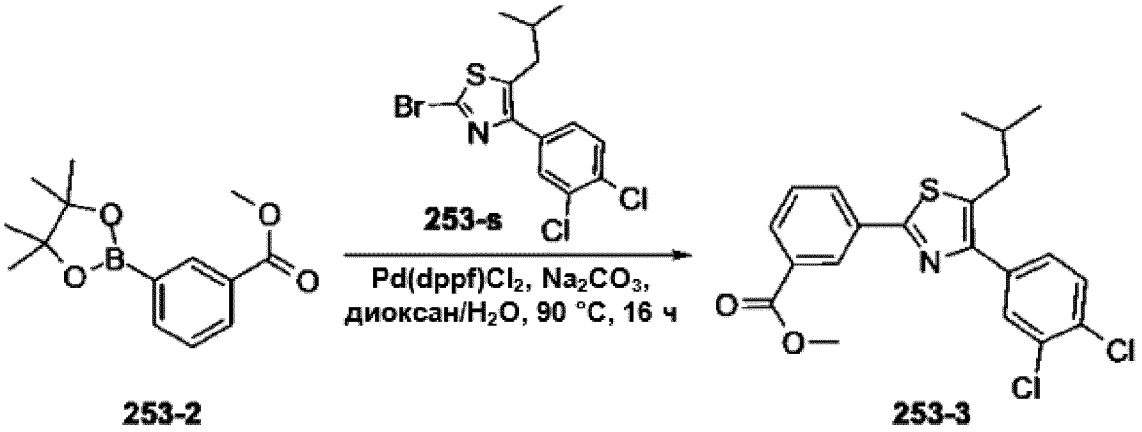
получением **I-200** (10,0 мг, выход 9,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 6-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)пиридин-2-ола (I-201)



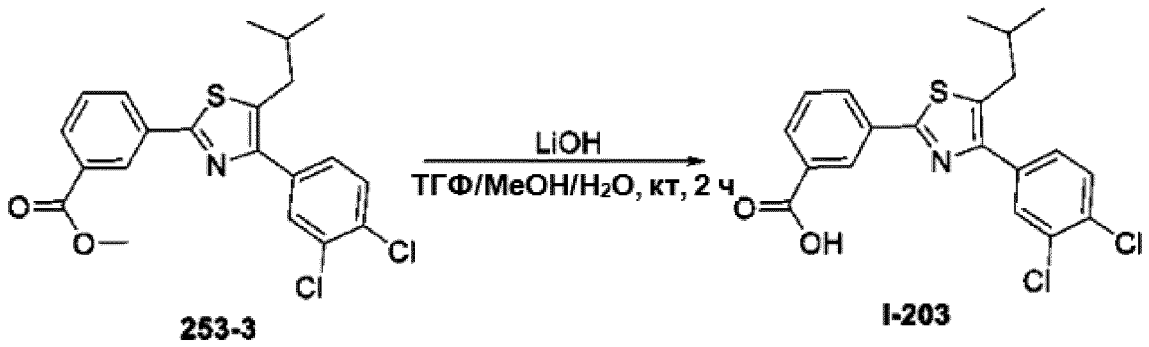
[00558] Смесь **249-1** (28,0 мг, 0,226 ммоль) и **c** (68,2 мг, 0,226 ммоль) в EtOH (2,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-201** (15,0 мг, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)бензоата (253-3)



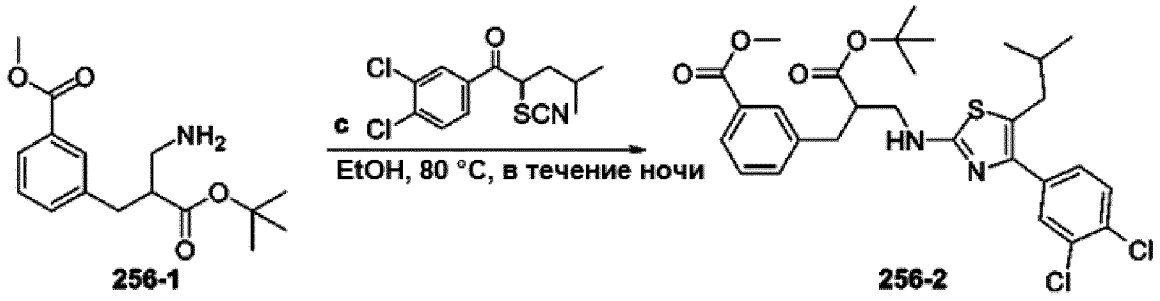
[00559] Смесь **253-2** (100 мг, 0,382 ммоль), **253-s** (139 мг, 0,382 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (13,9 мг, 0,0191 ммоль) и Na_2CO_3 (80,9 мг, 0,763 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 2,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **253-3** (80 мг, выход 50%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)бензойной кислоты (I-203)



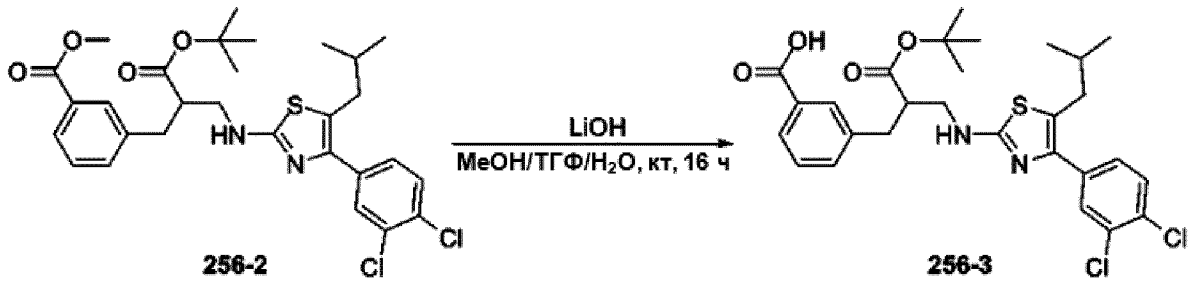
[00560] К раствору **253-3** (80,0 мг, 0,190 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,238 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали путем перекристаллизации с получением **I-203** (30,0 мг, выход 39%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 3-(3-*трет*-бутокси-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-3-оксопропил)бензоата (256-2)



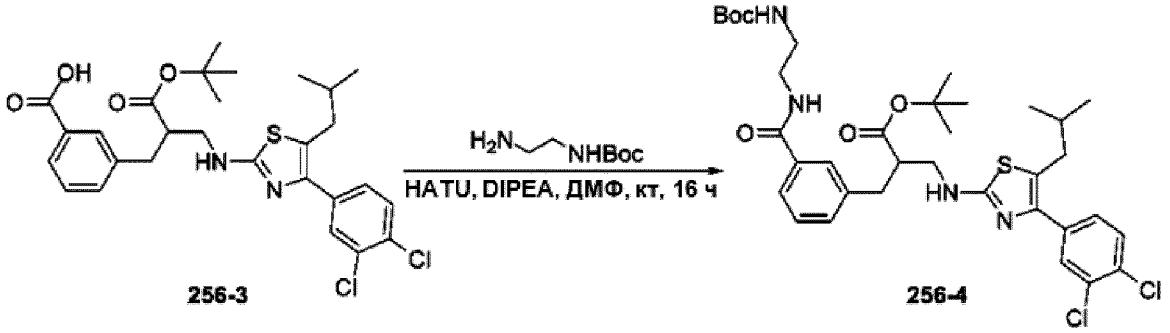
[00561] Смесь **256-1** (1,00 г, 3,41 ммоль) и **c** (1,03 г, 3,41 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **256-2** (900 мг, выход 46%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-(3-*трет*-бутокси-2-((4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)метил)-3-оксопропил)бензойной кислоты (256-3)



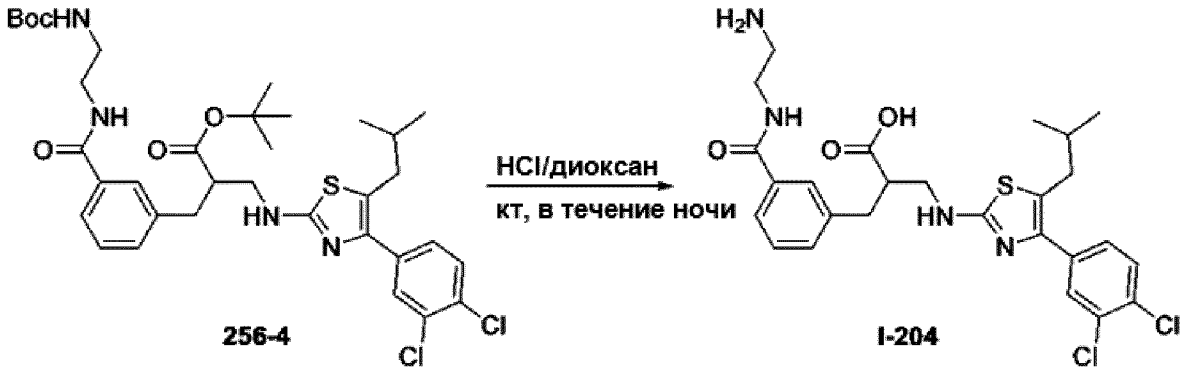
[00562] К раствору **256-2** (900 мг, 1,56 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 1,95 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (30,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением **256-3** (700 мг, выход 80%) твердого вещества желтого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-(3-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этилкарбамоил)бензил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропаноата (**256-4**)



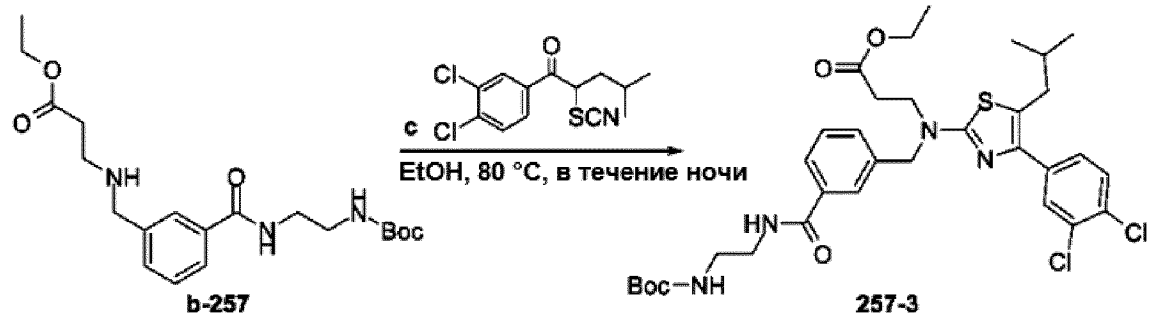
[00563] Смесь **256-3** (100 мг, 0,177 ммоль), *трет*-бутил 2-аминоэтилкарбамата (34,1 мг, 0,213 ммоль), HATU (135 мг, 0,355 ммоль) и DIPEA (68,7 мг, 0,532 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **256-4** (100 мг, выход 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез этил 2-(3-(2-аминоэтилкарбамоил)бензил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-204)



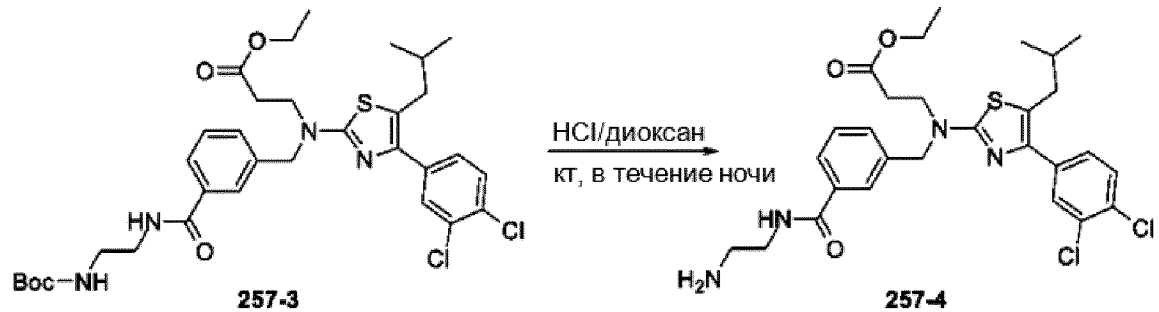
[00564] Смесь **256-4** (100 мг, 0,142 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-204** (20,0 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез этил 3-((3-(2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этилкарбамоил)бензил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропаноата (257-3)



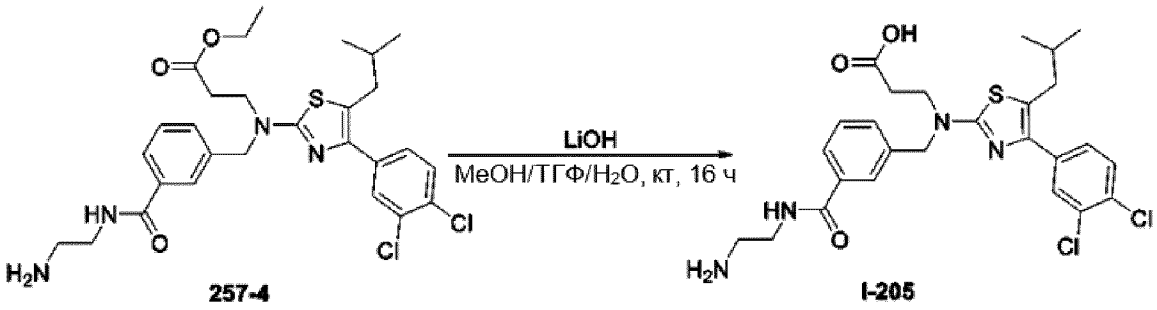
[00565] Смесь **b-257** (400 мг, 1,02 ммоль) и **c** (307 мг, 1,02 ммоль) в EtOH (10,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением **257-3** (180 мг, выход 26%) в виде масла желтого цвета.

Синтез этил 3-((3-(2-аминоэтилкарбамоил)бензил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропаноата (257-4)



[00566] Смесь **257-3** (180 мг, 0,401 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением **257-4** (60,0 мг, выход 39%) в виде твердого вещества белого цвета.

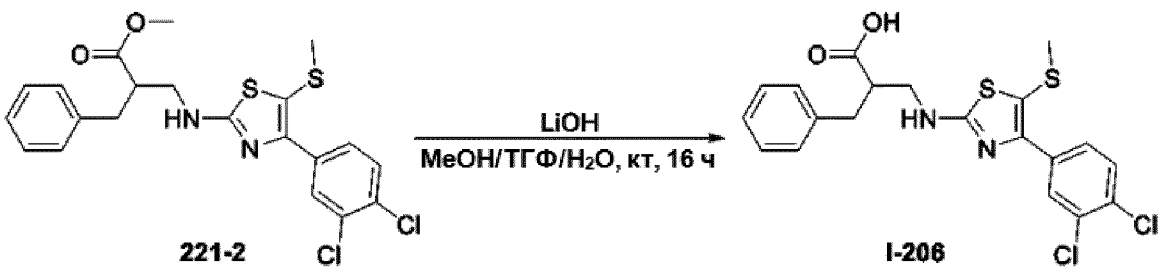
Синтез 3-((3-(2-аминоэтилкарбамоил)бензил)(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропановой кислоты (I-205)



257-4 I-205

[00567] К раствору **241-1** (60,0 мг, 0,104 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,130 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-205** (20,0 мг, выход 35%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-бензил-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(метилтио)тиазол-2-иламино)пропановой кислоты (I-206)

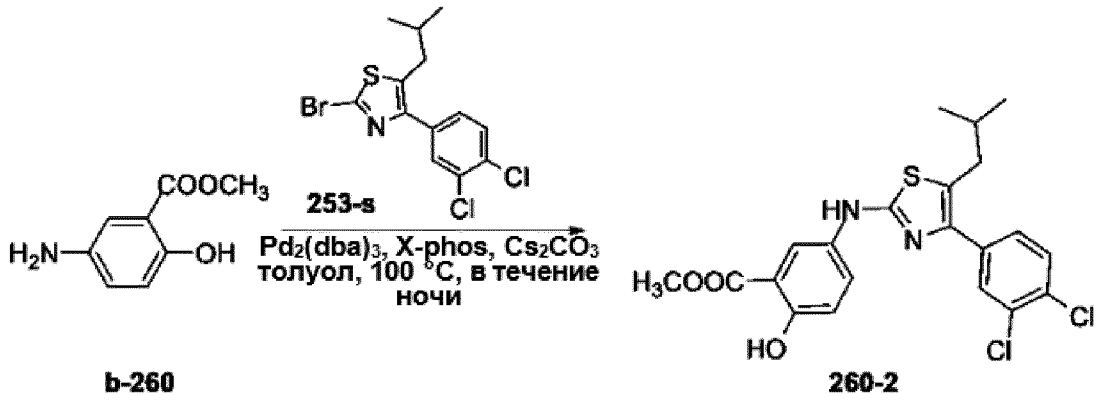


221-2 I-206

[00568] К раствору **221-2** (100 мг, 0,214 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 3,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,267 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0

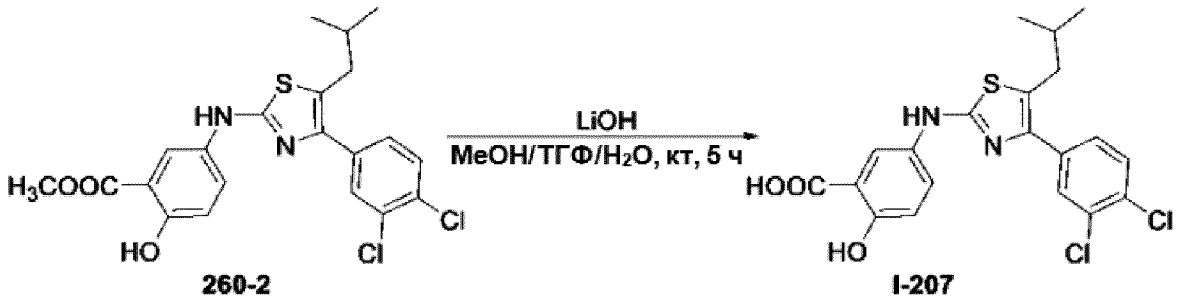
мл х 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-206** (20,0 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-гидроксибензоата (260-2)



[00569] Смесь **b-260** (200 мг, 1,20 ммоль), **253-s** (437 мг, 1,20 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (22,3 мг, 0,0239 ммоль), X-phos (17,3 мг, 0,0299 ммоль) и Cs_2CO_3 (780 мг, 2,39 ммоль) в толуоле (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **260-2** (220 мг, выход 41%) в виде твердого вещества желтого цвета.

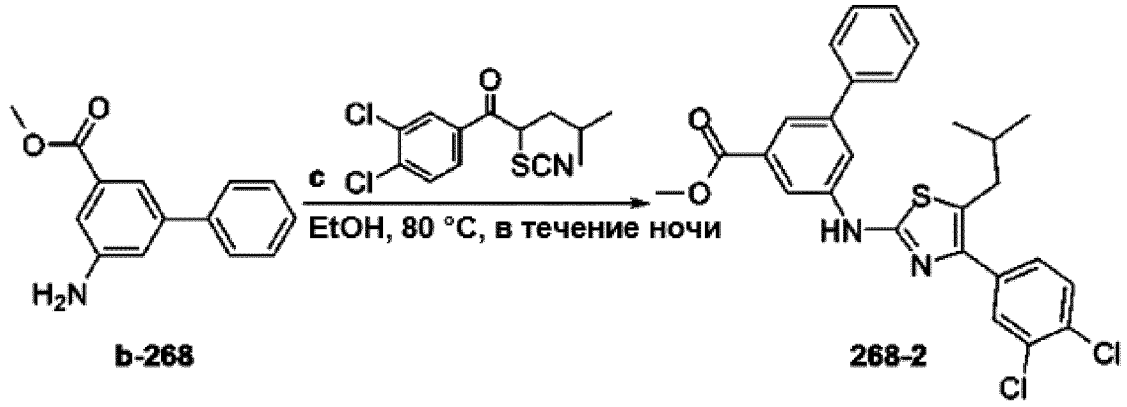
Синтез 5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-2-гидроксибензойной кислоты (I-207)



[00570] К раствору **260-2** (220 мг, 0,487 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,609 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (30,0 мл х 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл),

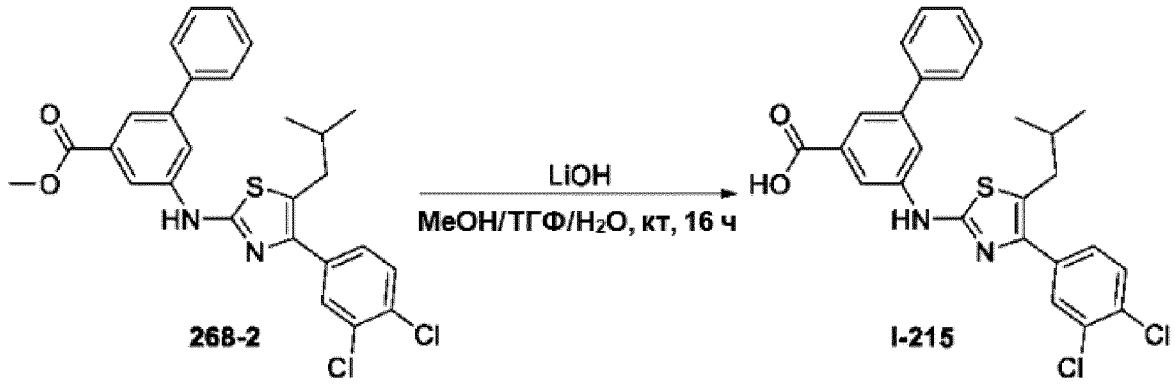
сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-207** (5,00 мг, выход 2,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бифенил-3-карбоксилата (268-2)



[00571] Смесь **b-268** (145 мг, 0,638 ммоль) и **c** (193 мг, 0,638 ммоль) в EtOH (2,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **268-2** (200 мг, выход 61%) в виде твердого вещества желтого цвета.

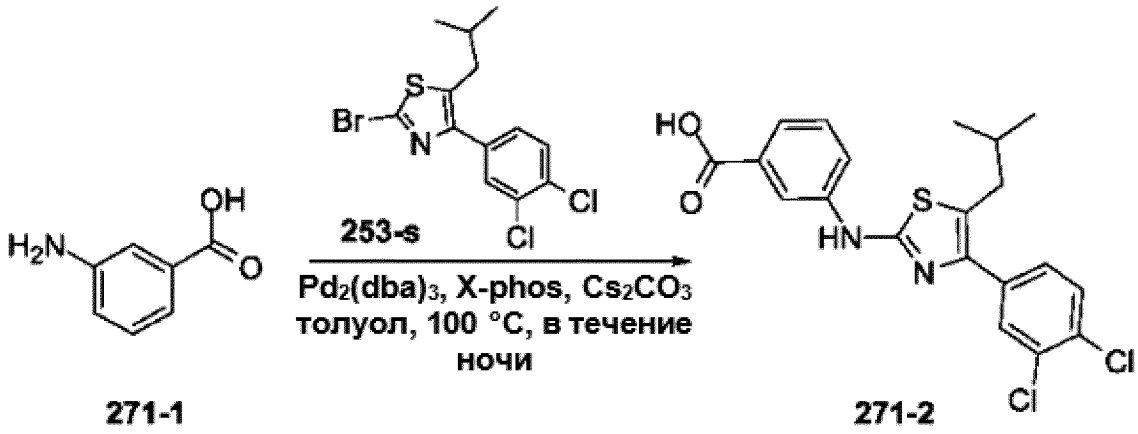
Синтез 5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бифенил-3-карбоновой кислоты (I-215)



[00572] К раствору **268-2** (200 мг, 0,391 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,489 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали путем перекристаллизации с получением **I-215** (110 мг, выход 57%) в виде твердого вещества

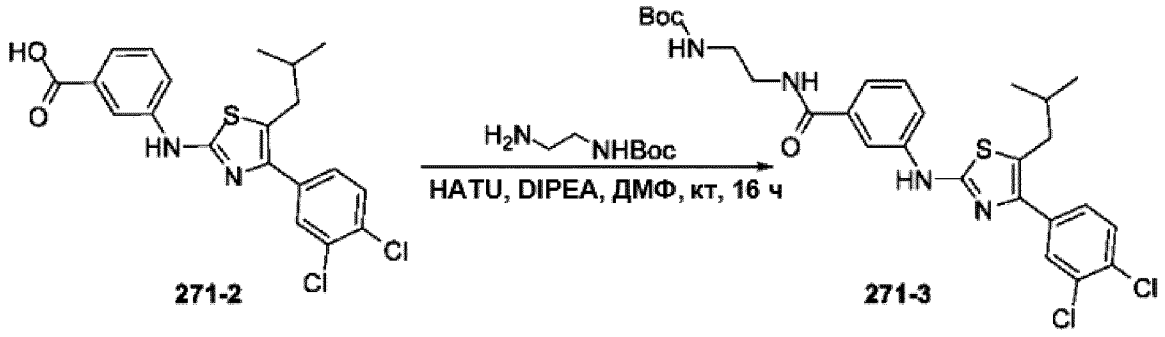
белого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензойной кислоты (271-2)



[00573] Смесь **271-1** (200 мг, 1,46 ммоль), **253-s** (532 мг, 1,46 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (27,1 мг, 0,0291 ммоль), X-phos (21,1 мг, 0,0364 ммоль) и Cs_2CO_3 (949 мг, 2,91 ммоль) в толуоле (30,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2/MeOH = 50/1) с получением **271-2** (150 мг, выход 24%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-(3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензамидо)этилкарбамата (271-3)



[00574] Смесь **271-2** (150 мг, 0,356 ммоль), *трет*-бутил 2-аминоэтилкарбамата (68,4 мг, 0,427 ммоль), HATU (271 мг, 0,712 ммоль) и DIPEA (138 мг, 1,07 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30 мл x 2) и солевым раствором (30 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **271-3** (80,0 мг, выход 40%) в виде

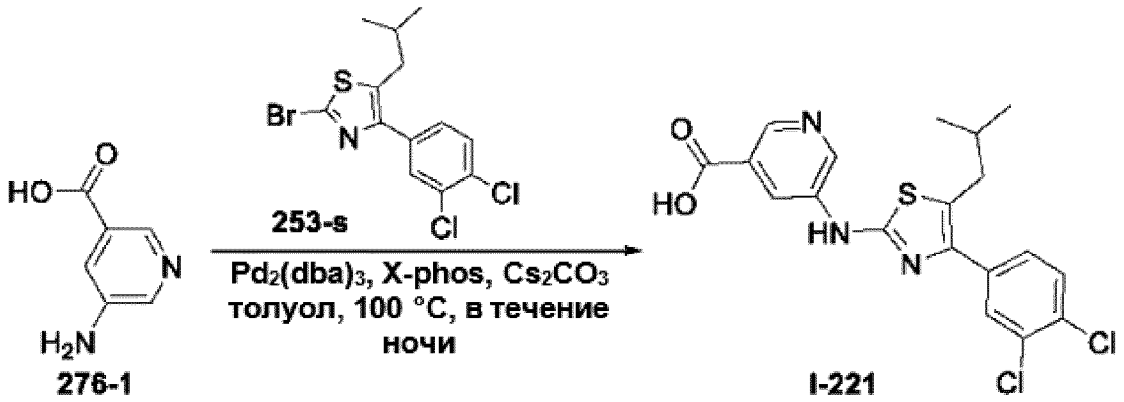
твердого вещества желтого цвета.

Синтез *N*-(2-аминоэтил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)бензамида (I-218)



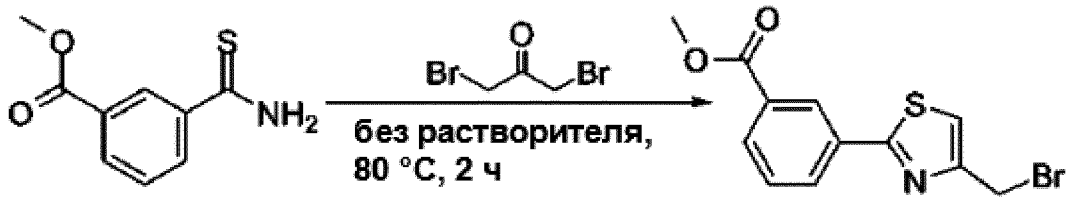
[00575] Смесь **271-3** (80,0 мг, 0,142 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-218** (10,0 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)никотиновой кислоты (I-221)



[00576] Смесь **276-1** (41,6 мг, 0,301 ммоль), **253-s** (100 мг, 0,274 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,2 мг, 0,0548 ммоль), X-phos (39,6 мг, 0,0685 ммоль) и Cs_2CO_3 (179 мг, 0,548 ммоль) в толуоле (2,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-221** (8,00 мг, выход 6,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

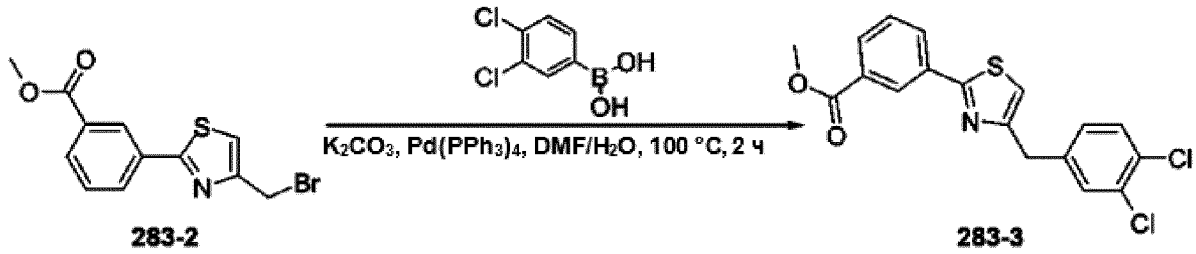
Синтез метил 3-(4-(бромметил)тиазол-2-ил)бензоата (283-2)



b-283 **283-2**

[00577] Смесь **b-283** (550 мг, 2,56 ммоль) и 1,3-дибромпропан-2-она (10 мл) перемешивали без растворителя при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь растворяли с помощью EtOAc (150 мл), затем промывали H_2O (50 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), а затем сушили безводным Na_2SO_4. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **283-2** (680 мг, выход 77%) в виде твердого вещества желтого цвета.

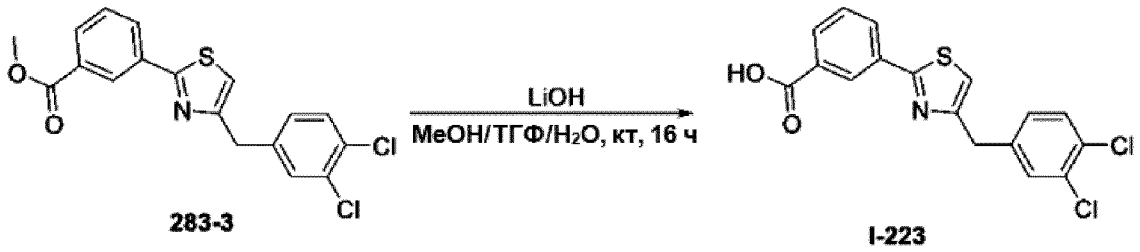
Синтез метил 3-(4-(3,4-дихлорбензил)тиазол-2-ил)бензоата (283-3)



283-2 **283-3**

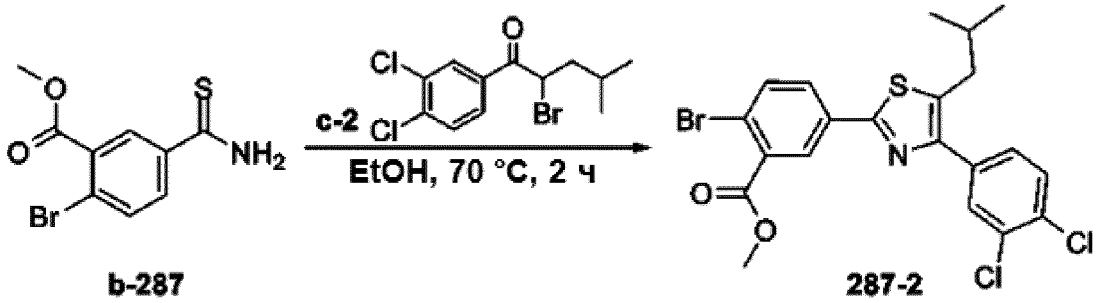
[00578] Смесь **283-2** (680 мг, 2,18 ммоль), 3,4-дихлорфенилбороновой кислоты (623 мг, 3,27 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (50,4 мг, 0,0436 ммоль) и K_2CO_3 (601 мг, 4,36 ммоль) в ДМФ/H_2O (об./об. = 10/1, 22,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (200 мл), и экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **283-3** (255 мг 31%) масла желтого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорбензил)тиазол-2-ил)бензойной кислоты (I-223)



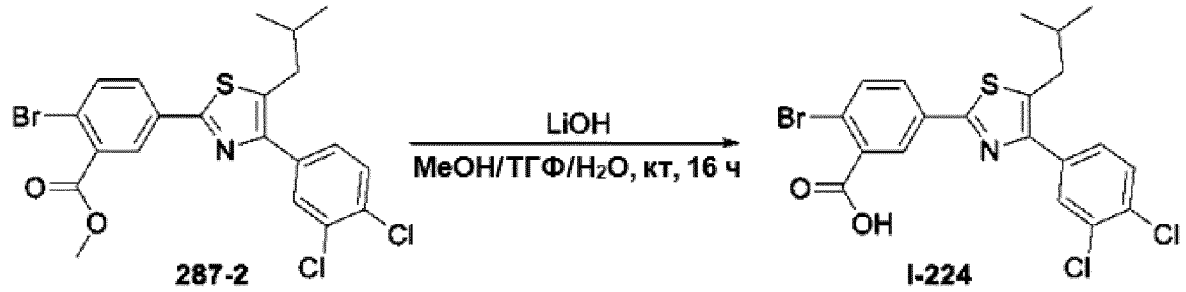
[00579] К раствору **283-3** (55,0 мг, 0,145 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,182 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-223** (26,0 мг, выход 49%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 2-бром-5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)бензоата (287-2)



[00580] Смесь **b-287** (200 мг, 0,730 ммоль) и **c-2** (248 мг, 0,766 ммоль) в EtOH (5,0 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **287-2** (100 мг, выход 27%) в виде бесцветного масла.

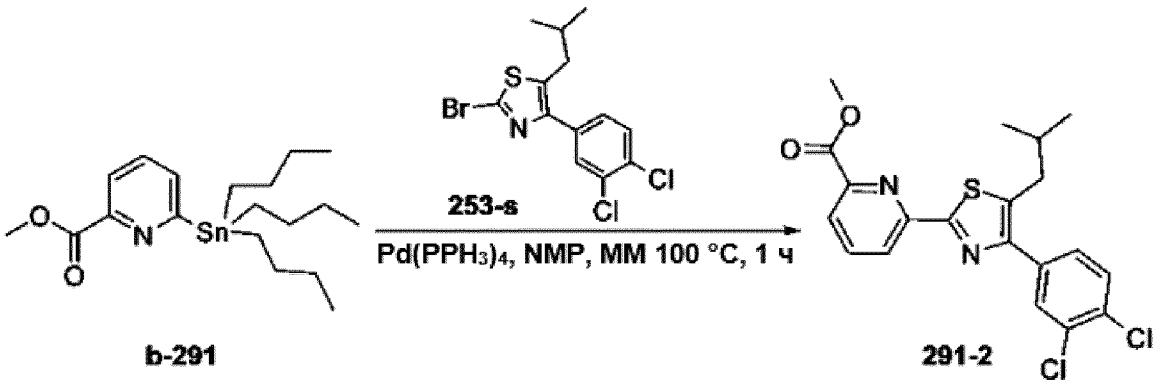
Синтез 2-бром-5-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)бензойной кислоты (I-224)



[00581] К раствору **287-2** (100 мг, 0,200 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0

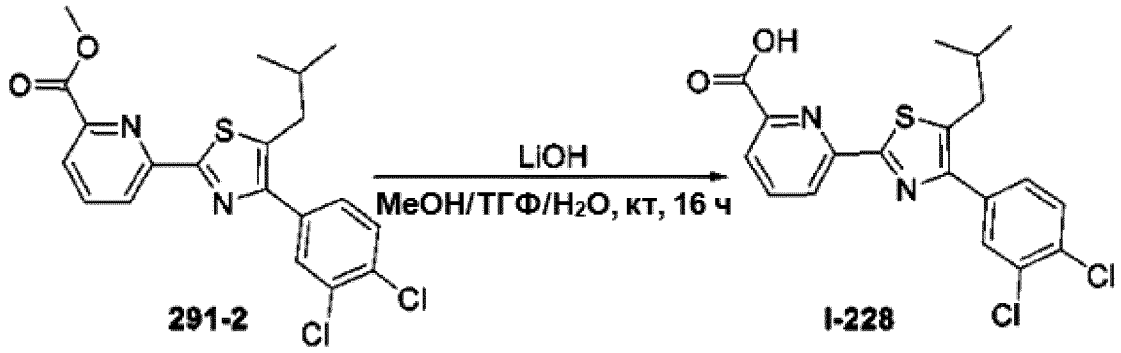
мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,250 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-224** (60,0 мг, выход 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 6-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиколината (291-2)



[00582] Смесь **b-291** (390 мг, 0,915 ммоль), **253-s** (400 мг, 1,10 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (21,2 мг, 0,0183 ммоль) в NMP (5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в микроволновом реакторе в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (80 мл), и экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **291-2** (300 мг 65%) масла желтого цвета.

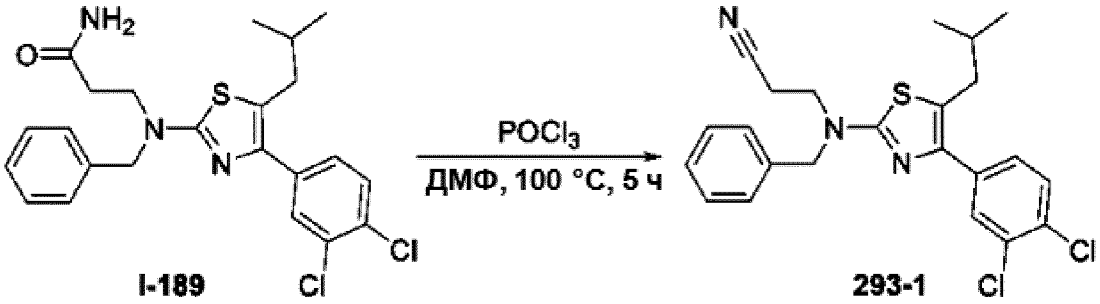
Синтез 6-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиколиновой кислоты (**I-228**)



[00583] К раствору **291-2** (300 мг, 0,712 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0

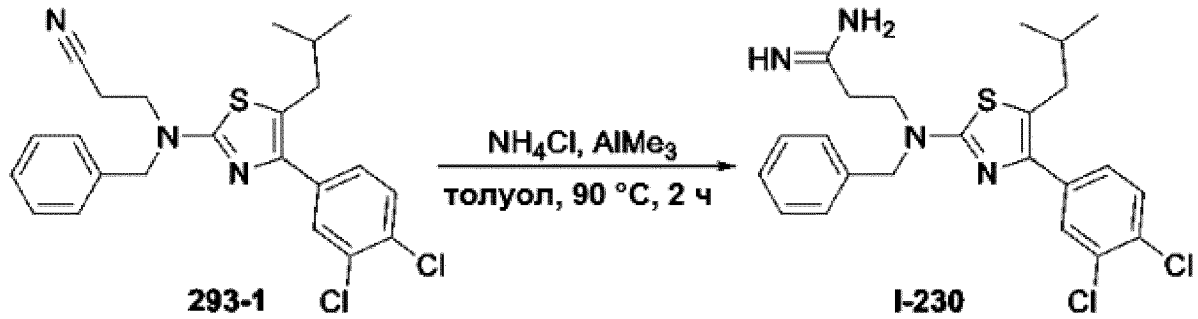
мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,890 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-228** (50,0 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропаннитрила (293-1)



[00584] К раствору **I-189** (120 мг, 0,259 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли $POCl_3$ (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30 мл x 2) и солевым раствором (30 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **293-1** (40,0 мг, выход 35%) в виде твердого вещества желтого цвета.

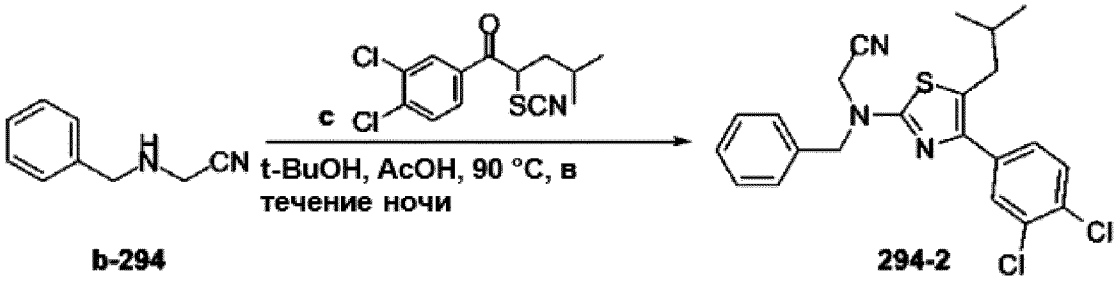
Синтез 3-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)пропанимидамида (I-230)



[00585] К раствору **293-1** (40,0 мг, 0,090 ммоль) и NH_4Cl (9,63 мг, 0,180 ммоль) в толуоле (1,0 мл) добавляли $AlMe_3$ (1,0 М в толуоле, 0,45 мл, 0,450 ммоль). Реакционную смесь

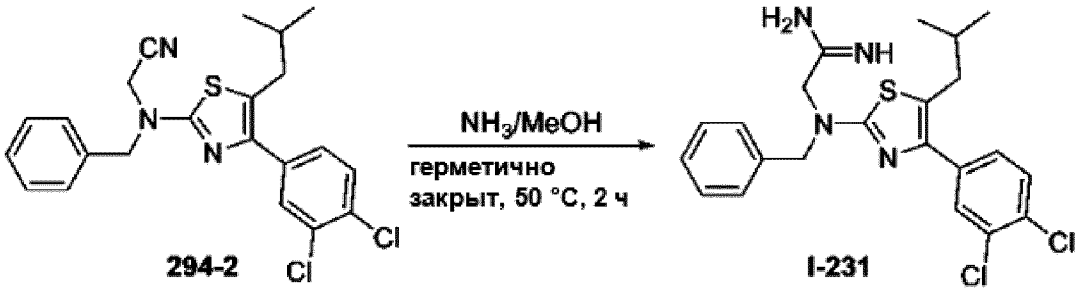
перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-230** (10,0 мг, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)ацетонитрила (294-2)



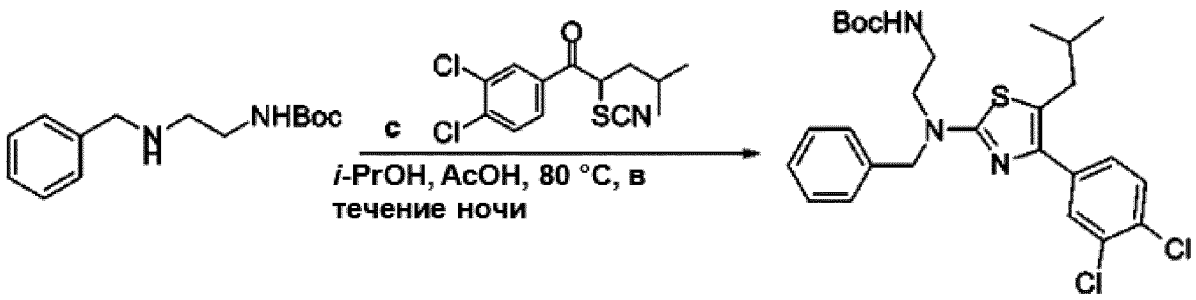
[00586] Смесь **b-294** (600 мг, 4,10 ммоль), **c** (1,24 г, 4,10 ммоль) и AcOH (492 мг, 8,20 ммоль) в *t*-BuOH (5,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **294-2** (1,10 г, выход 62%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)ацетимидамида (I-231)



[00587] Смесь **294-2** (50,0 мг, 0,116 ммоль) в NH_3 (7,0 М в MeOH, 3,0 мл) перемешивали в герметично закрытом сосуде при 50 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-231** (18,0 мг, выход 35%) в виде не совсем белого твердого вещества.

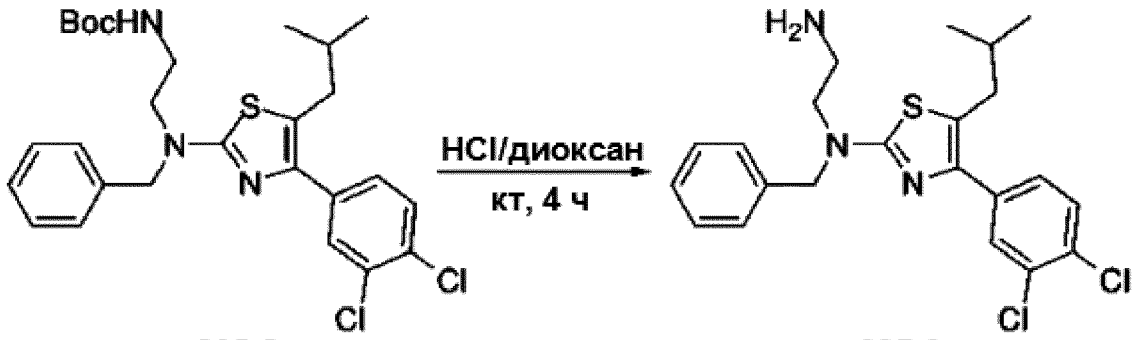
Синтез *трет*-бутил 2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)этилкарбамата (295-2)



b-295 **295-2**

[00588] Смесь **b-295** (550 мг, 2,20 ммоль), **c** (664 мг, 2,20 ммоль) и AcOH (264 мг, 4,39 ммоль) в *i*-PrOH (5,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **295-2** (350 мг, выход 30%) в виде твердого вещества желтого цвета.

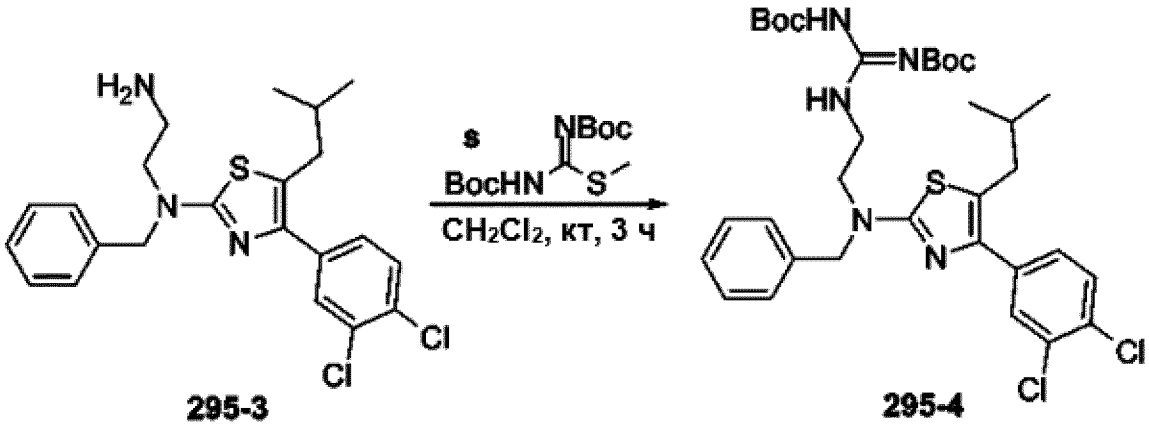
Синтез N^1-бензил-N^1-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)этан-1,2-диамина (295-3)



295-2 **295-3**

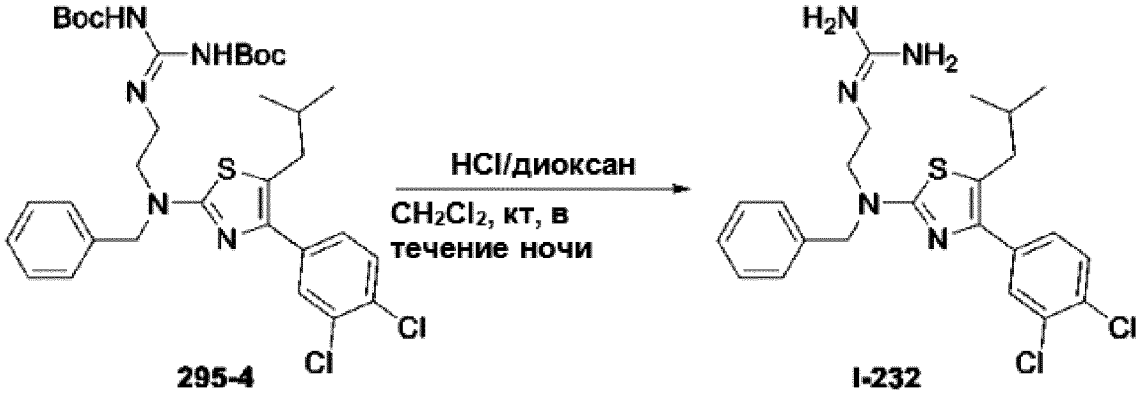
[00589] Смесь **295-2** (350 мг, 0,655 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением **295-3** (270 мг, выход 95%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез *трет*-бутил 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-10,10-диметил-8-оксо-1-фенил-9-окса-2,5,7-тиазаундекан-6-илиденкарбамата (295-4)



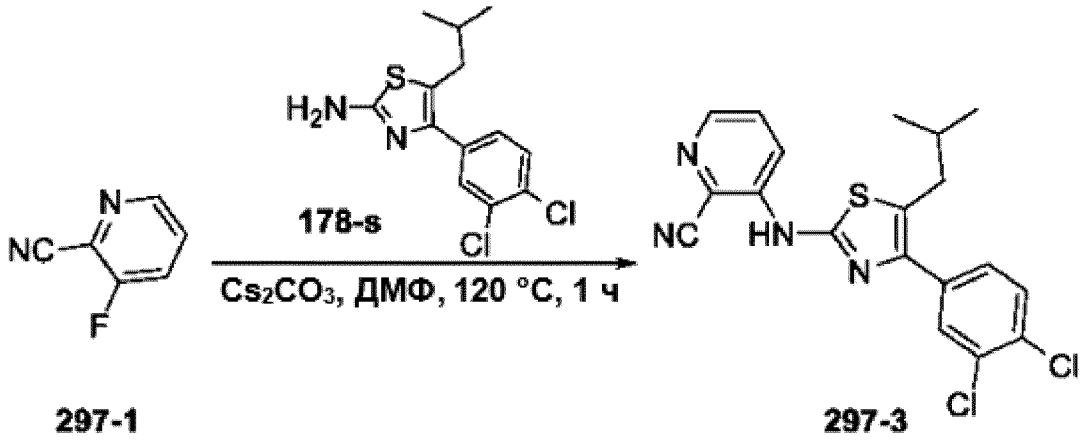
[00590] Смесь **295-3** (270 мг, 0,622 ммоль) и **s** (199 мг, 0,684 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и остаток промывали CH_2Cl_2 (2,0 мл x 2), сушили с получением **295-4** (310 мг, выход 74%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(2-(бензил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)этил)гуанидина (I-232)



[00591] Смесь **295-4** (310 мг, 0,655 ммоль) и HCl (4,0 М в диоксане, 2,0 мл) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество очищали путем промывки EtOAc (2,0 мл x 3) с получением **I-232** (120 мг, выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета.

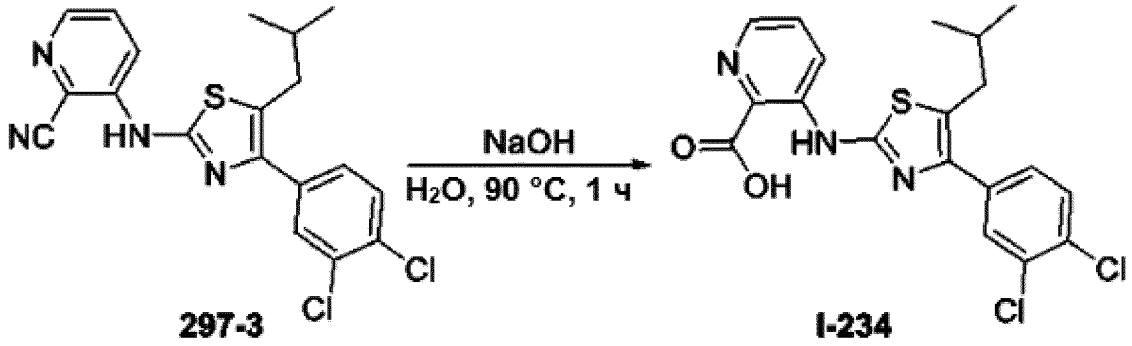
Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пиколинонитрила (297-3)



297-1 297-3

[00592] Смесь **297-1** (300 мг, 2,46 ммоль), **178-s** (617 мг, 2,05 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,33 г, 4,10 ммоль) в ДМФ (8,0 мл) перемешивали при 120 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **297-3** (100 мг, выход 12%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)пиколиновой кислоты (I-234)

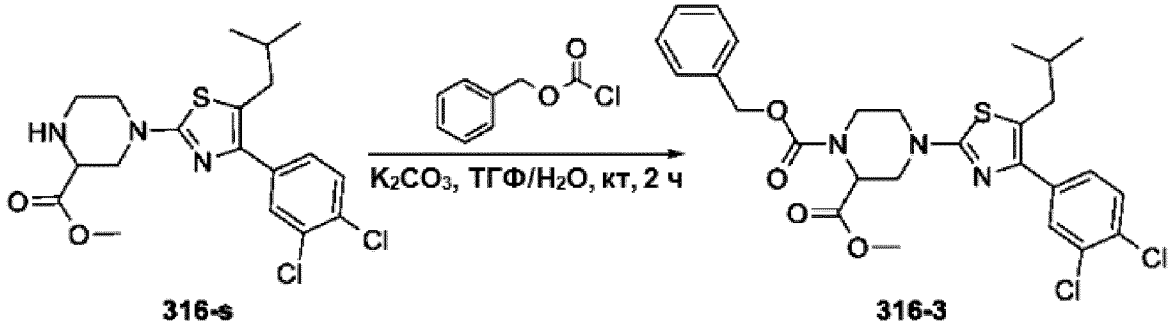


297-3 I-234

[00593] К раствору **297-3** (100 мг, 0,248 ммоль) в H_2O (1,0 мл) добавляли NaOH (5,0 М в H_2O, 0,248 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (10,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (40,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-234** (30,0 мг, выход 29%) в виде твердого вещества

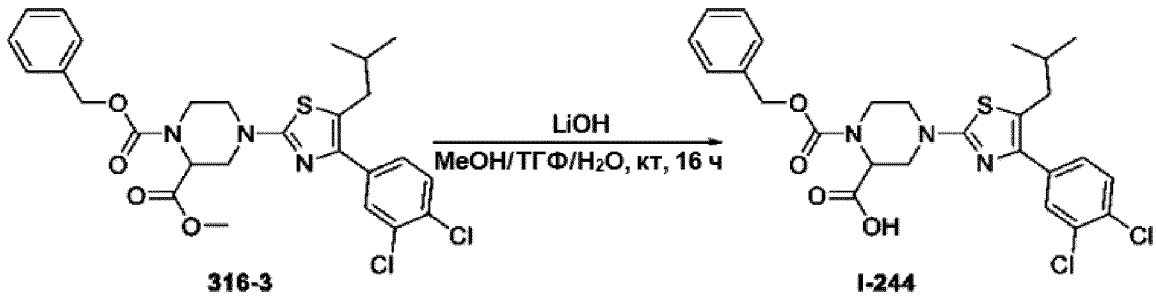
белого цвета.

Синтез 1-бензил 2-метил 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (316-3)



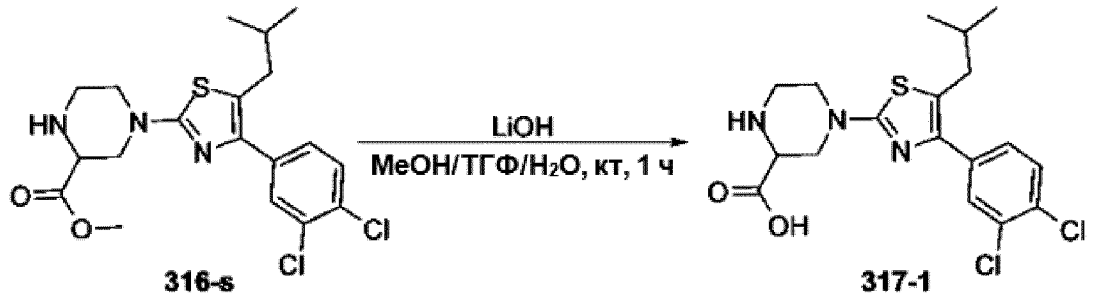
[00594] К смеси **316-s** (180 мг, 0,420 ммоль) и K_2CO_3 (116 мг, 0,840 ммоль) в ТГФ/H_2O (об./об. =5/1, 10,0 мл) добавляли бензилкарбонохлоридат (86,0 мг, 0,504 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **316-3** (120 мг, выход 51%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 1-(бензилоксикарбонил)-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (I-244)



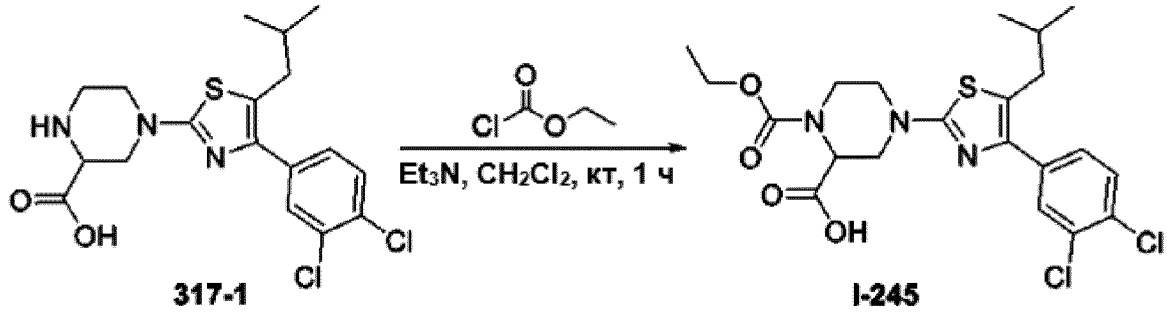
[00595] К раствору **316-3** (120 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,267 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-244** (40,0 мг, выход 34%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (317-1)



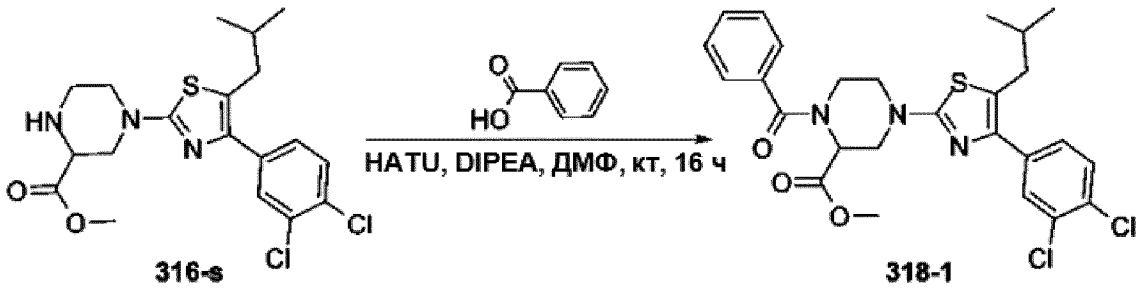
[00596] К раствору **316-s** (200 мг, 0,467 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,584 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали путем перекристаллизации с получением **317-1** (150 мг, выход 78%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-1-(этоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (I-245)



[00597] К смеси **317-1** (150 мг, 0,362 ммоль) и Et_3N (73,1 мг, 0,724 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) добавляли этилкарбонохлоридат (47,1 мг, 0, 434 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-245** (25,0 мг, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета.

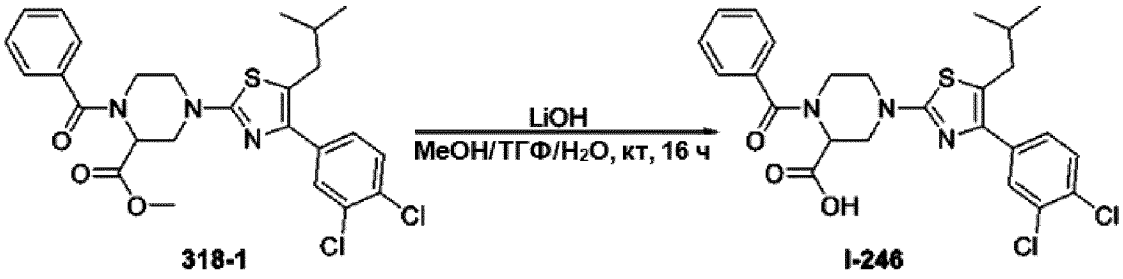
Синтез метил 1-бензоил-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоксилата (318-1)



316-s 318-1

[00598] Смесь **316-s** (200 мг, 0,467 ммоль), бензойной кислоты (68,4 мг, 0,560 ммоль), HATU (355 мг, 0,934 ммоль) и DIPEA (181 мг, 1,40 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **318-1** (70,0 мг, выход 28%) в виде твердого вещества желтого цвета.

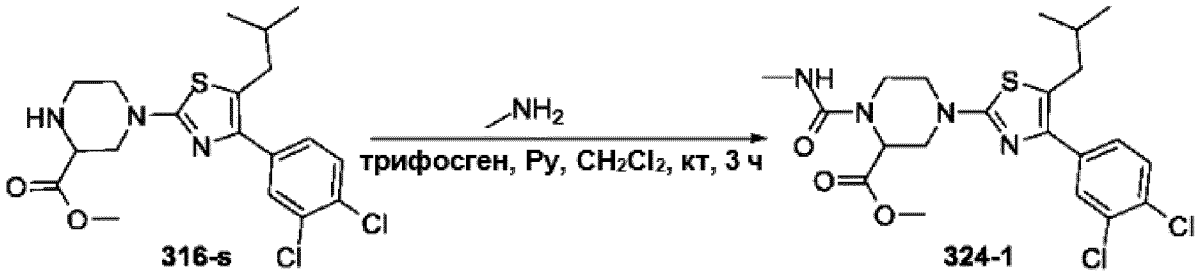
Синтез 1-бензоил-4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (I-246)



318-1 I-246

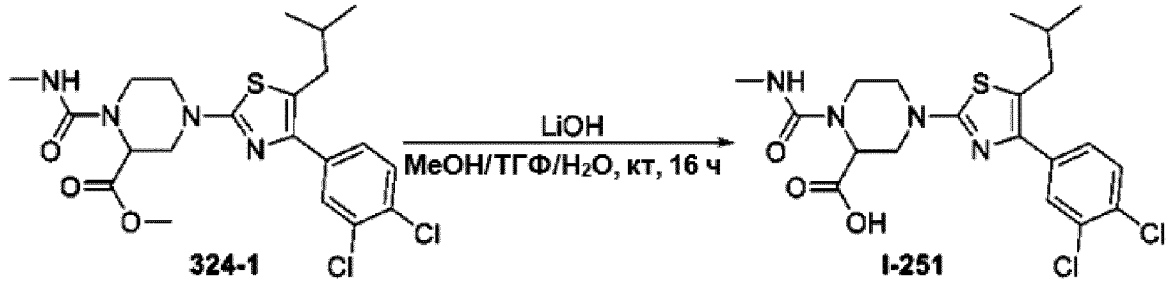
[00599] К раствору **318-1** (70,0 мг, 0,131 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 M в H_2O, 0,164 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 M). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-246** (30,0 мг, выход 44%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-1-(метилкарбамоил)пиперазин-2-карбоксилата (324-1)



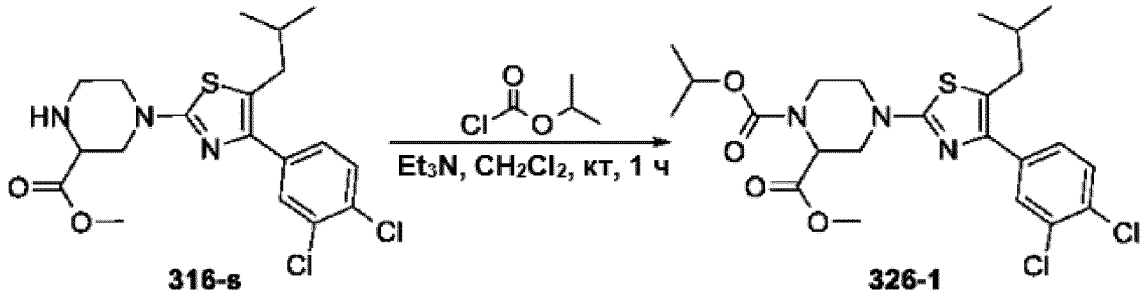
[00600] Смесь **316-s** (80,0 мг, 0,187 ммоль), метанамина (8,70 мг, 0,280 ммоль), трифосгена (66,6 мг, 0,224 ммоль) и пиридина (44,3 мг, 0,561 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь промывали H_2O (10 мл x 2) и солевым раствором (10 мл), а затем сушили безводным Na_2SO_4. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **324-1** (40,0 мг, выход 44%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-1-(метилкарбамоил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (I-251)



[00601] К раствору **324-1** (40,0 мг, 0,0824 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,103 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 6–7 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-251** (25,0 мг, выход 64%) в виде твердого вещества белого цвета.

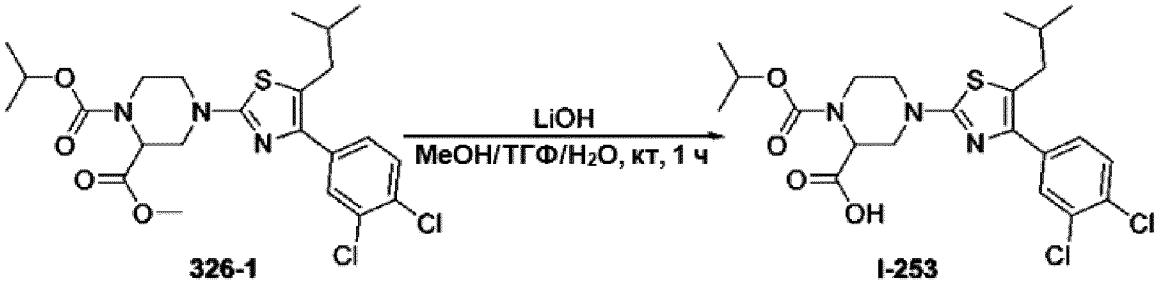
Синтез 1-изопропил 2-метил 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (326-1)



316-s 326-1

[00602] К смеси **316-s** (50,0 мг, 0,117 ммоль) и Et_3N (23,6 мг, 0,234 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) добавляли изопропилкарбонохлоридат (17,2 мг, 0,140 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **326-1** (50,0 мг, выход 83%) в виде твердого вещества желтого цвета.

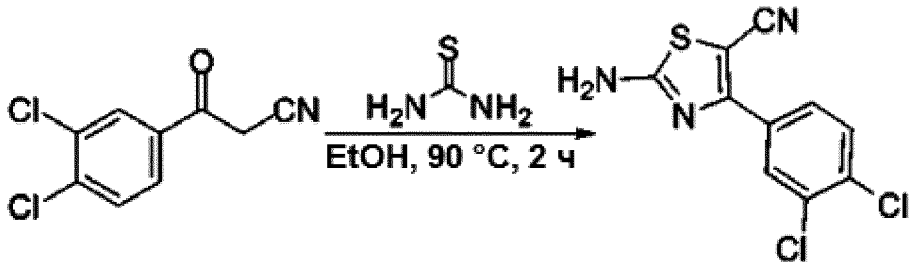
Синтез 4-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)-1-(изопропоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (I-253)



326-1 I-253

[00603] К раствору **326-1** (50,0 мг, 0,0972 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,121 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-253** (30,0 мг, выход 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

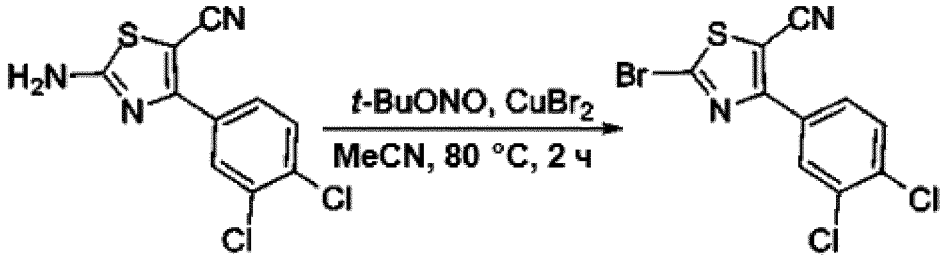
Синтез 2-амино-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-5-карбонитрила (341-2)



341-1 **341-2**

[00604] Смесь **341-1** (1,00 г, 4,67 ммоль) и тиомочевины (427 мг, 5,61 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **341-2** (1,10 г, выход 87%) в виде твердого вещества белого цвета.

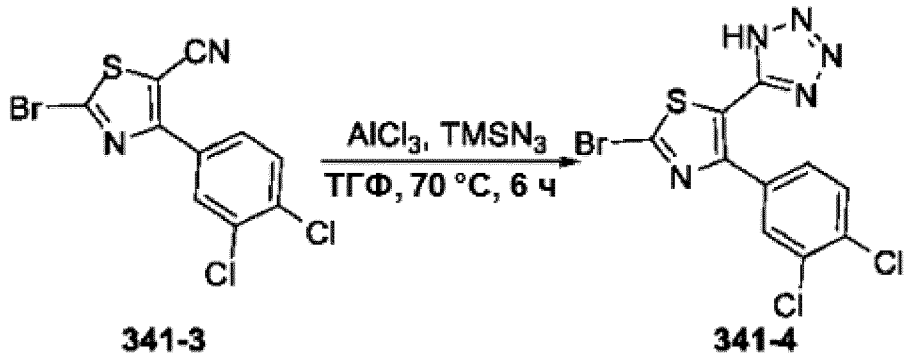
Синтез 2-бром-4-(3,4-дихлорфенил)тиазол-5-карбонитрила (341-3)



341-2 **341-3**

[00605] Смесь **341-2** (900 мг, 3,33 ммоль), *трет*-бутилнитрита (412 мг, 4,00 ммоль) и $CuBr_2$ (446 мг, 2,00 ммоль) в MeCN (20,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **341-3** (950 мг, выход 85%) в виде твердого вещества желтого цвета.

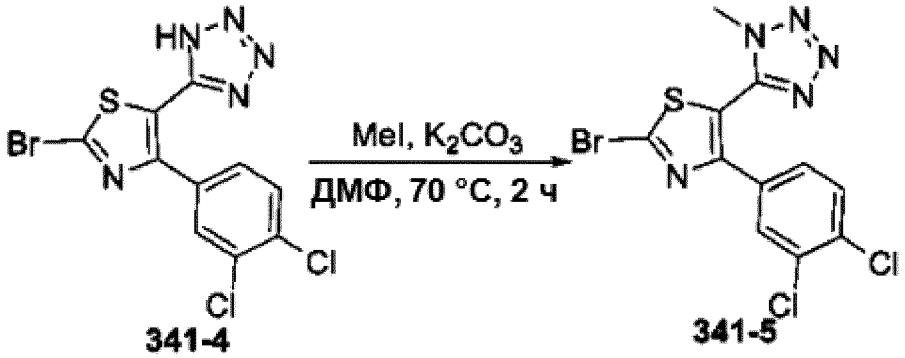
Синтез 2-бром-4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1*H*-тетразол-5-ил)тиазола (341-4)



341-3 341-4

[00606] Смесь **341-3** (1,00 г, 2,99 ммоль), $TMSN_3$ (1,72 г, 15,0 ммоль) и $AlCl_3$ (397 мг, 2,99 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 70 °C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **341-4** (1,00 г, выход 89%) в виде твердого вещества желтого цвета.

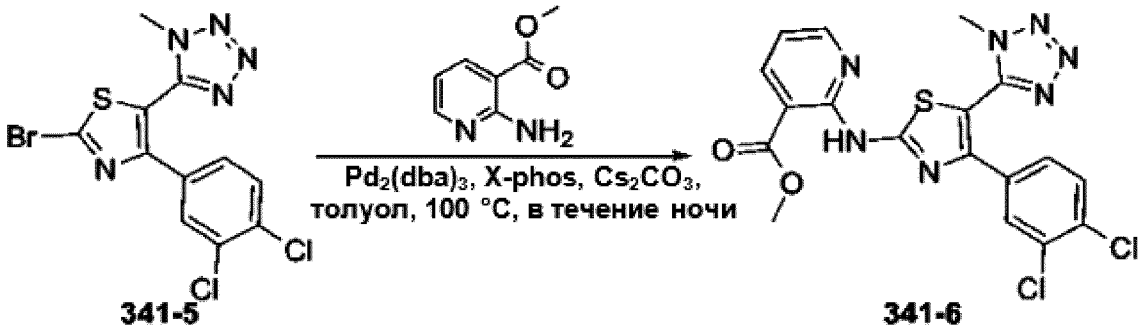
Синтез 2-бром-4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тиазола (341-5)



341-4 341-5

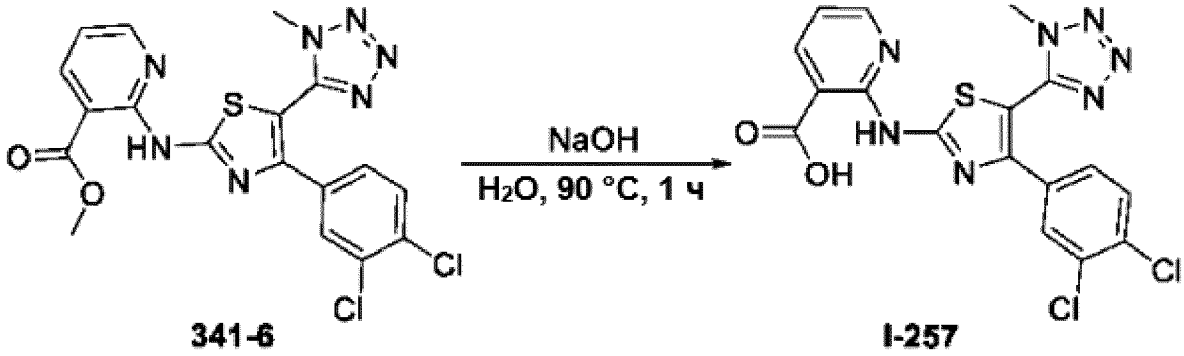
[00607] Смесь **341-4** (600 мг, 1,59 ммоль), MeI (271 мг, 1,91 ммоль) и K_2CO_3 (439 мг, 3,18 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (80 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **341-5** (500 мг, выход 80%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Синтез метил 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тиазол-2-иламино)никотината (341-6)



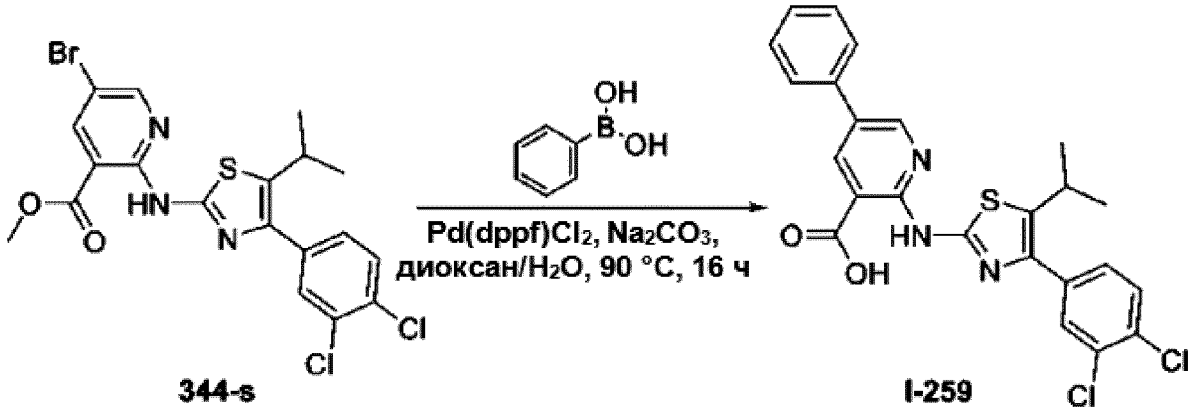
[00608] Смесь **341-5** (100 мг, 0,256 ммоль), метил 2-аминоникотината (46,7 мг, 0,307 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (47,6 мг, 0,0511 ммоль), X-phos (36,9 мг, 0,0639 ммоль) и Cs_2CO_3 (167 мг, 0,511 ммоль) в толуоле (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали путем промывания EtOAc (3,0 мл x 3) с получением **341-6** (60,0 мг, выход 51%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тиазол-2-иламино)никотиновой кислоты (I-257)



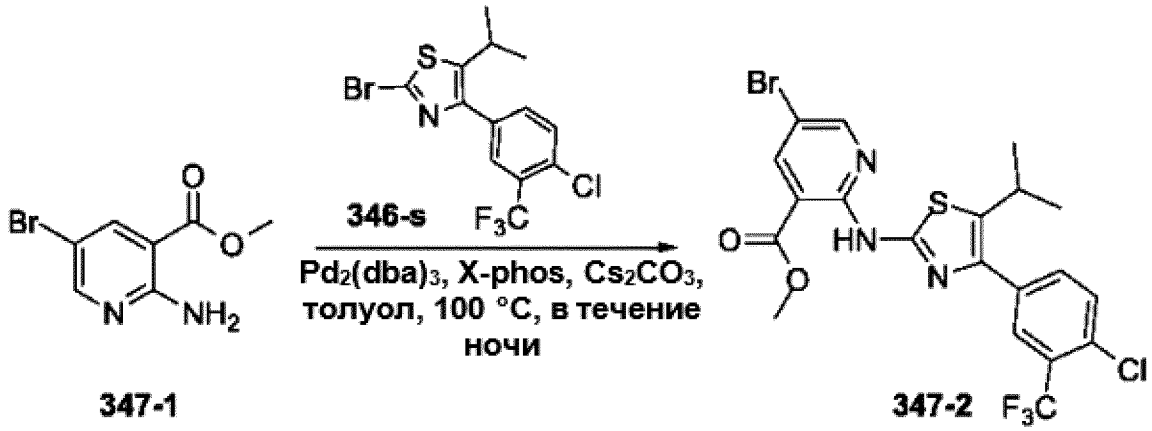
[00609] К раствору **341-6** (60,0 мг, 0,130 ммоль) в H_2O (1,0 мл) добавляли NaOH (5,0 М в H_2O, 0,130 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. По завершении реакции, полученную реакционную смесь доводили до pH 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-257** (30,0 мг, выход 52%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-фенилникотиновой кислоты (I-259)



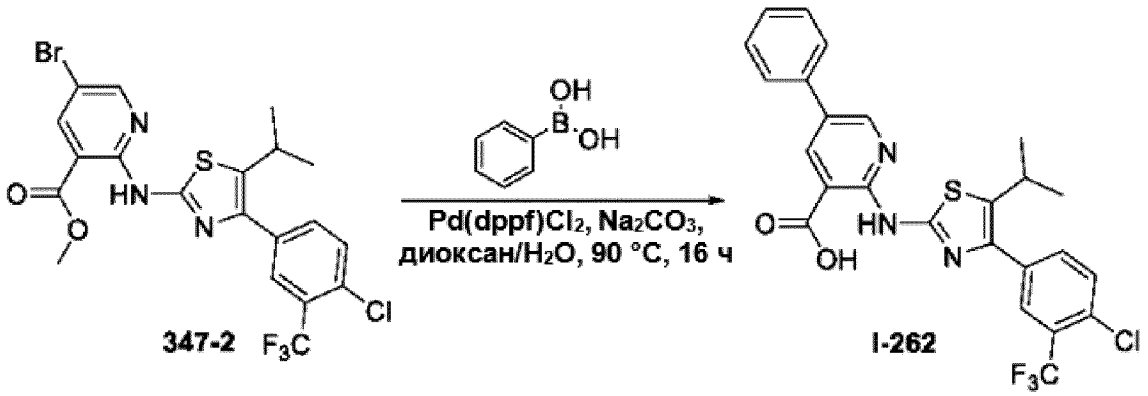
[00610] Смесь **344-s** (200 мг, 0,399 ммоль), фенилбороновой кислоты (73,0 мг, 0,599 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (58,3 мг, 0,0798 ммоль) и Na_2CO_3 (84,6 мг, 0,798 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 20,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-259** (20,0 мг, выход 10%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 5-бром-2-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)никотината (347-2)



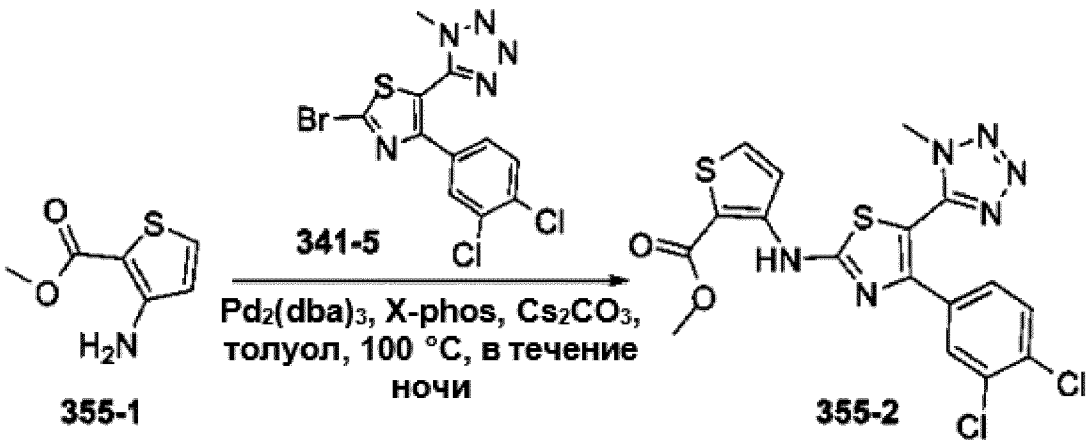
[00611] Смесь **347-1** (200 мг, 0,866 ммоль), **346-s** (333 мг, 0,866 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (16,1 мг, 0,0173 ммоль), X-phos (12,5 мг, 0,0217 ммоль) и Cs_2CO_3 (564 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **347-2** (200 мг, выход 43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-фенилникотиновой кислоты (I-262)



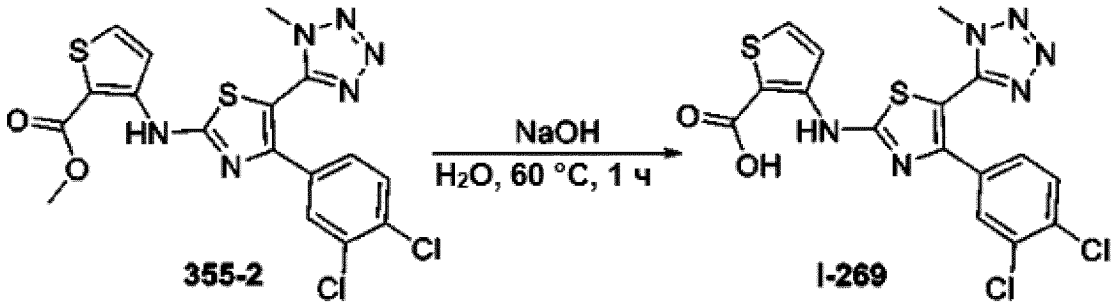
[00612] Смесь **347-2** (100 мг, 0,187 ммоль), фенилбороновой кислоты (34,2 мг, 0,280 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (27,3 мг, 0,0374 ммоль) и Na_2CO_3 (39,6 мг, 0,374 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-262** (20,0 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тиазол-2-иламино)тиофен-2-карбоксилата (355-2)



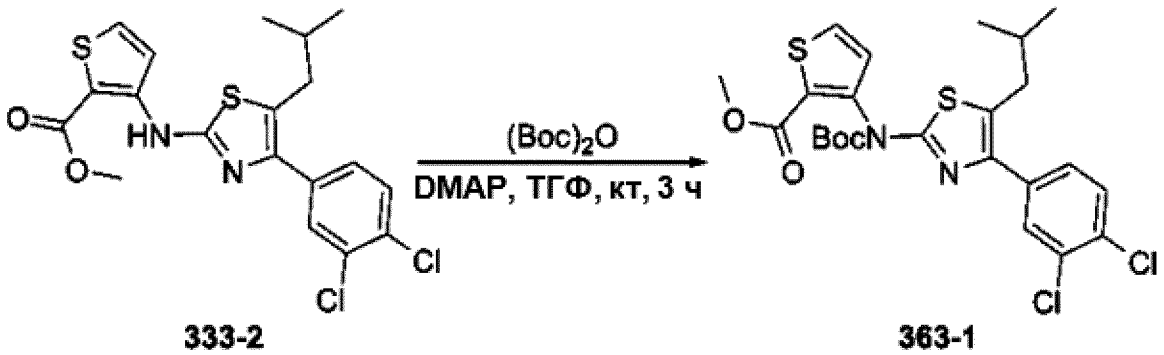
[00613] Смесь **355-1** (48,2 мг, 0,307 ммоль), **341-5** (100 мг, 0,256 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (47,6 мг, 0,0511 ммоль), X-phos (36,9 мг, 0,0639 ммоль) и Cs_2CO_3 (167 мг, 0,511 ммоль) в толуоле (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали путем промывания EtOAc (3,0 мл x 3) с получением **355-2** (100 мг, выход 84%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)тиазол-2-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (I-269)



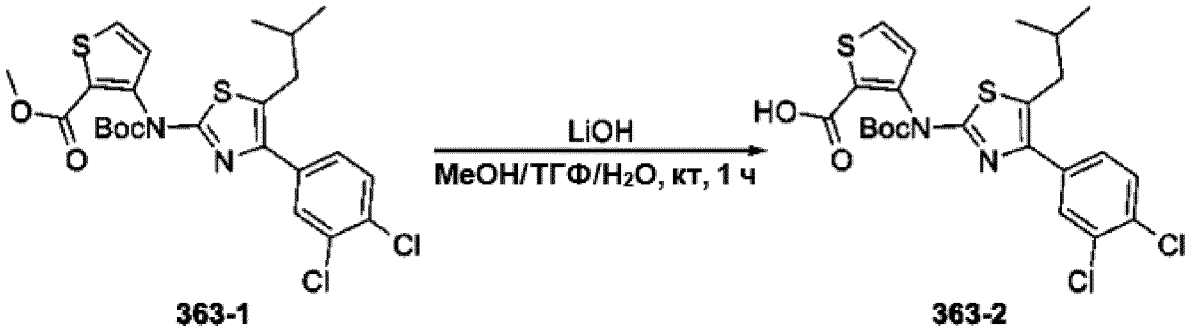
[00614] К раствору **355-2** (100 мг, 0,214 ммоль) в H_2O (1,0 мл) добавляли NaOH (5,0 М в H_2O, 0,267 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. По завершении реакции, полученную реакционную смесь доводили до pH 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-269** (20,0 мг, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 3-(трет-бутоксикарбонил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)тиофен-2-карбоксилата (363-1)



[00615] Смесь **333-2** (1,30 г, 2,95 ммоль), $(Boc)_2O$ (669 мг, 3,09 ммоль) и DMAP (378 мг, 3,09 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **363-1** (1,10 г, выход 69%) в виде твердого вещества белого цвета.

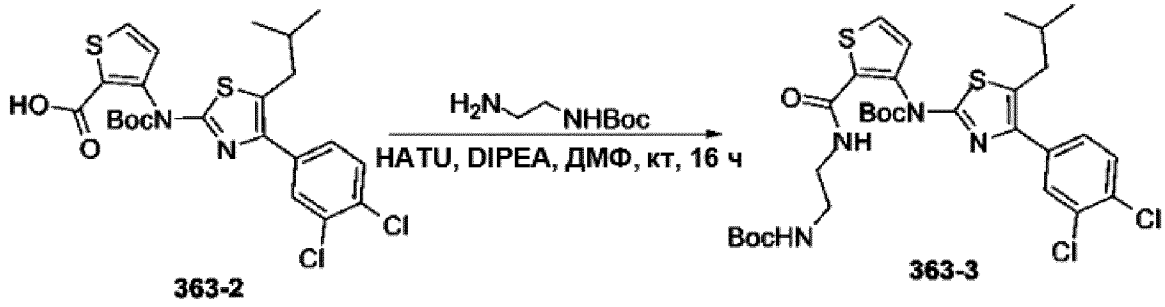
Синтез 3-(*трет*-бутоксикарбонил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)амино)тиофен-2-карбоновой кислоты (363-2)



363-1 363-2

[00616] К раствору **363-1** (1,10 г, 2,03 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 10,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 2,54 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (50,0 мл) и доводили значение pH до 6–7 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (100,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **363-2** (800 мг, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета.

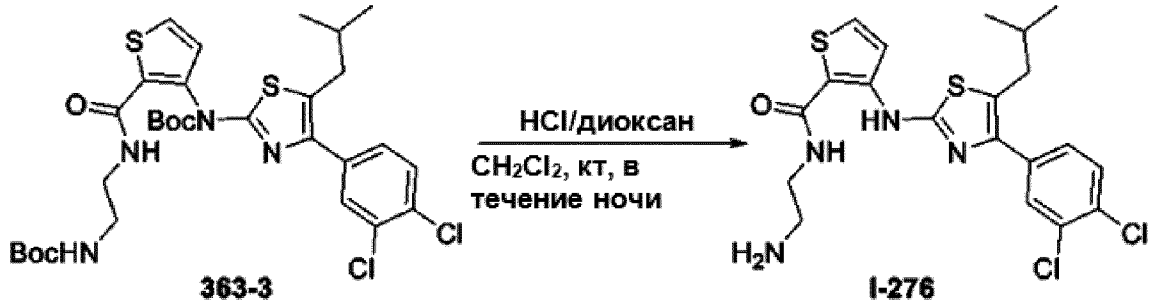
Синтез *трет*-бутил 2-(2-(3-*трет*-бутилуреидо)этилкарбамоил)тиофен-3-ил(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-ил)карбамата (363-3)



363-2 363-3

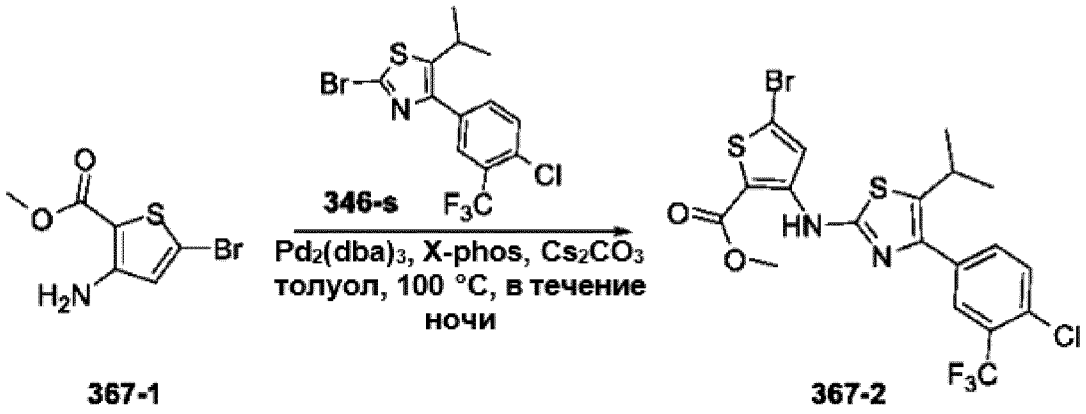
[00617] Смесь **363-2** (200 мг, 0,379 ммоль), *трет*-бутил 2-аминоэтилкарбамата (72,9 мг, 0,455 ммоль), HATU (288 мг, 0,758 ммоль) и DIPEA (147 мг, 1,14 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл), и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (100 мл x 2) и солевым раствором (50 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **363-3** (140 мг, выход 55%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез *N*-(2-аминоэтил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)тиофен-2-карбоксамида (I-276)



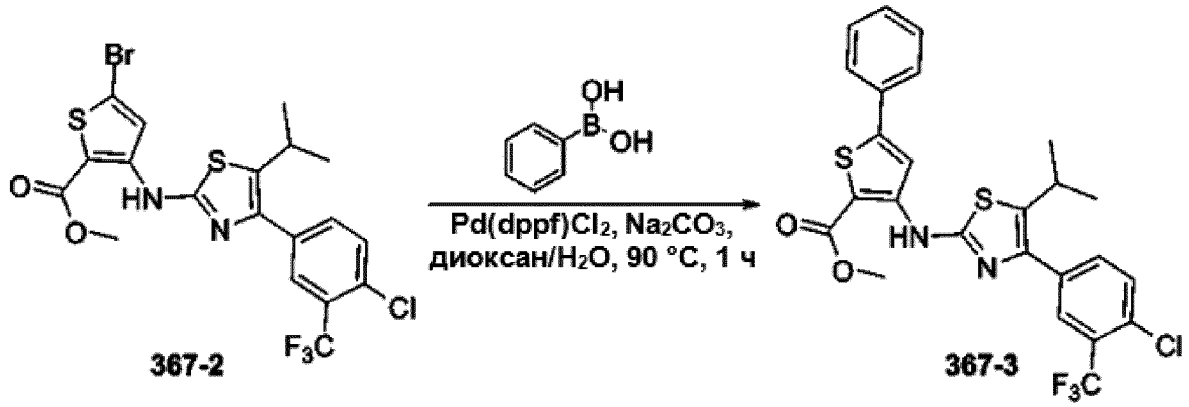
[00618] Смесь **363-3** (140 мг, 0,209 ммоль) в HCl (4,0 М в диоксане, 5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем перекристаллизации с получением **I-276** (70,0 мг, выход 71%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 5-бром-3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)тиофен-2-карбоксилата (367-2)



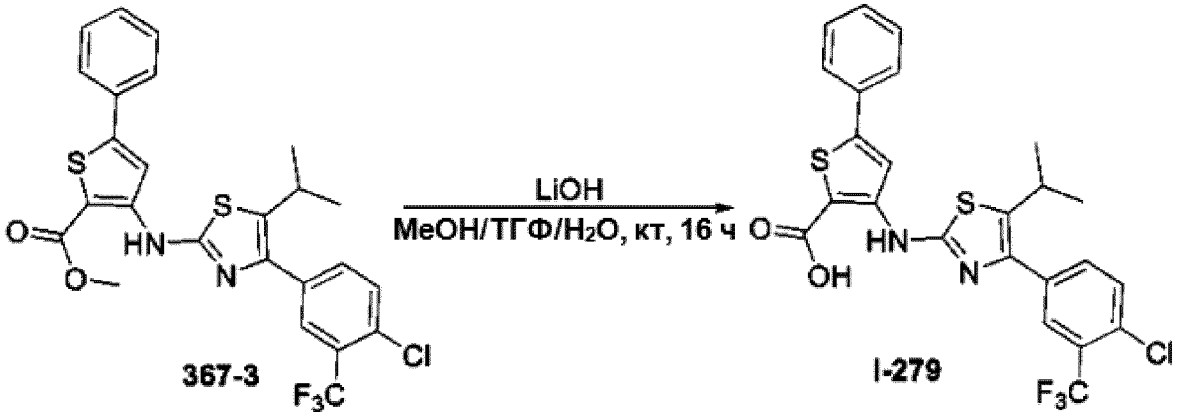
[00619] Смесь **367-1** (368 мг, 1,56 ммоль), **346-s** (500 мг, 1,30 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (242 мг, 0,260 ммоль), X-phos (188 мг, 0,325 ммоль) и Cs_2CO_3 (847 мг, 2,60 ммоль) в толуоле (50,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **367-2** (300 мг, выход 43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-фенилтиофен-2-карбоксилата (367-3)



[00620] Смесь **367-2** (100 мг, 0,185 ммоль), фенилбороновой кислоты (33,9 мг, 0,278 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (27,0 мг, 0,037 ммоль) и Na_2CO_3 (39,2 мг, 0,371 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 2,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **367-3** (80,0 мг, выход 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

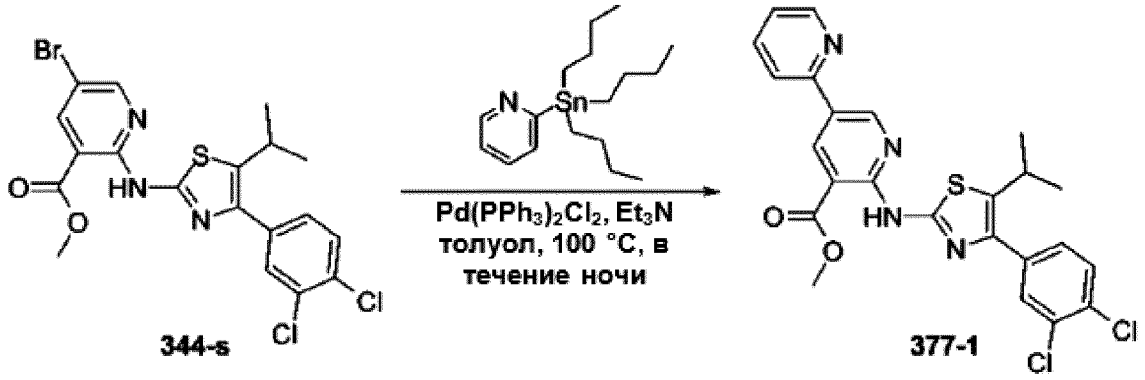
Синтез 3-(4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-фенилтиофен-2-карбоновой кислоты (I-279)



[00621] К раствору **367-3** (80,0 мг, 0,149 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,186 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-279** (5,0 мг, выход 6,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

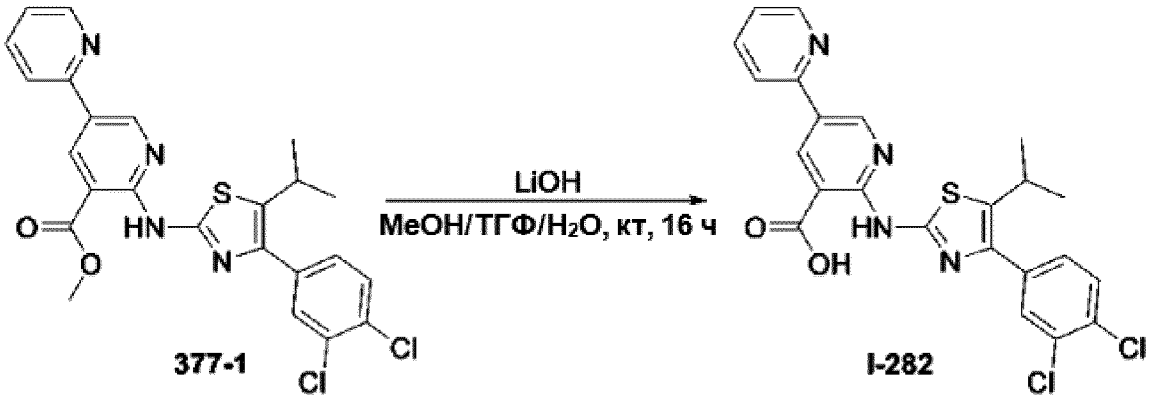
Синтез метил 6'-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-2,3'-бипиридин-

5'-карбоксилата (377-1)



[00622] Смесь **344-s** (100 мг, 0,200 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиридина (110 мг, 0,299 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (28,0 мг, 0,0399 ммоль) и Et_3N (40,3 мг, 0,399 ммоль) в толуоле (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (CH_2Cl_2/MeOH = 100/1) с получением **377-1** (50,0 мг, выход 50%) в виде твердого вещества желтого цвета.

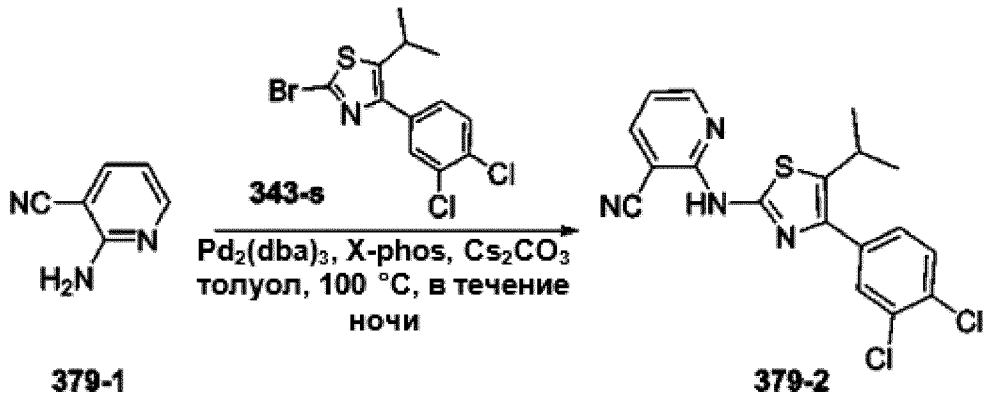
Синтез 6'-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-2,3'-бипиридин-5'-карбоновой кислоты (I-282)



[00623] К раствору **377-1** (50,0 мг, 0,100 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 1,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,125 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (5,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-282** (20,0 мг, выход 41%) в виде твердого вещества белого цвета.

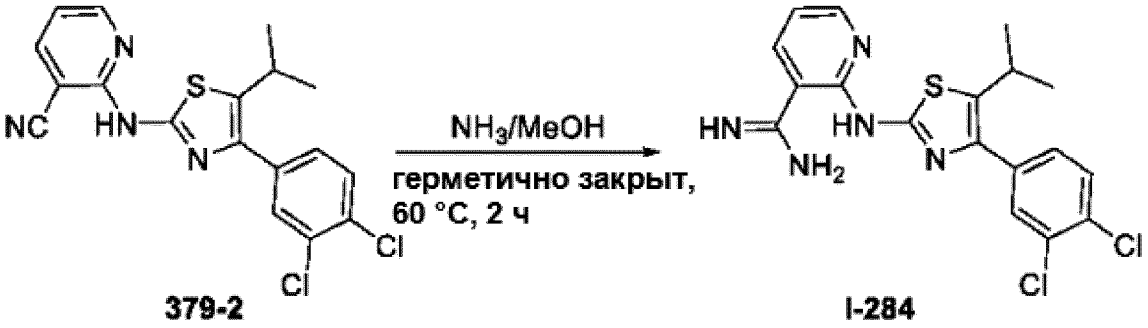
Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)ниеотинонитрила (379-

2)



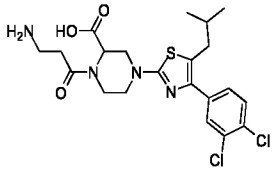
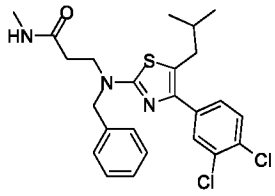
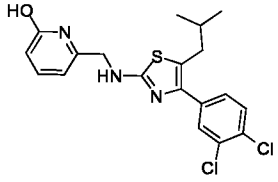
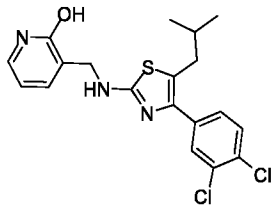
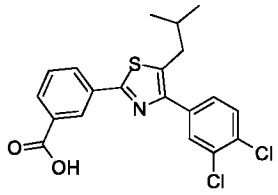
[00624] Смесь **379-1** (61,1 мг, 0,513 ммоль), **343-s** (150 мг, 0,427 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (79,5 мг, 0,0854 ммоль), X-phos (61,7 мг, 0,107 ммоль) и Cs_2CO_3 (278 мг, 0,854 ммоль) в толуоле (5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **379-2** (120 мг, выход 72%) в виде твердого вещества желтого цвета.

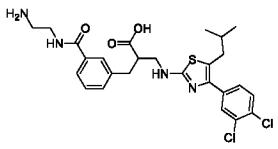
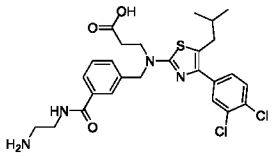
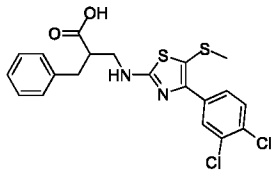
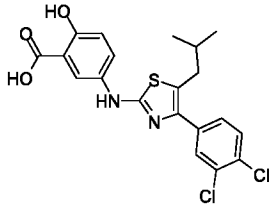
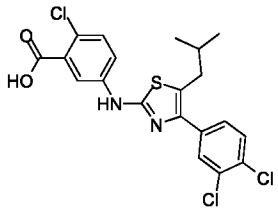
Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)никотинимидамида (I-284)

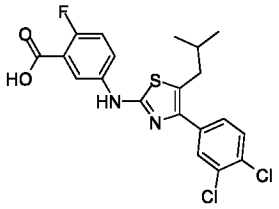
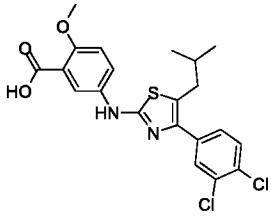
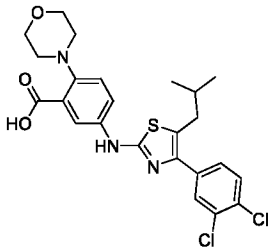
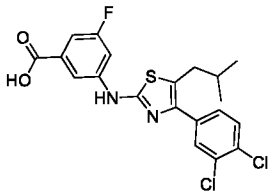
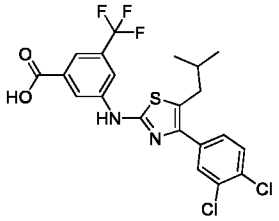


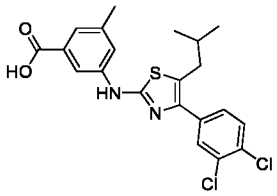
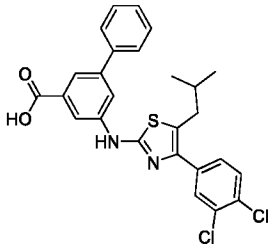
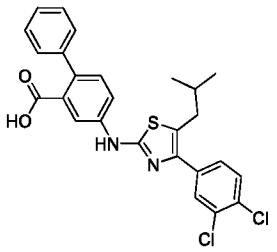
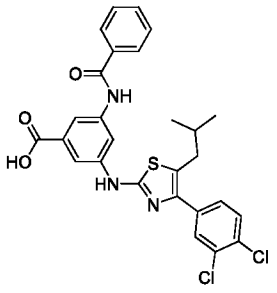
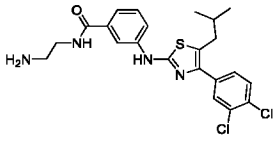
[00625] Смесь **379-2** (120 мг, 0,131 ммоль) и NH_3 (7,0 М в MeOH, 1,00 мл) перемешивали в герметично закрытом сосуде при 60 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-284** (70,0 мг, выход 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

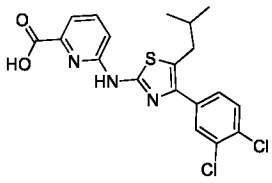
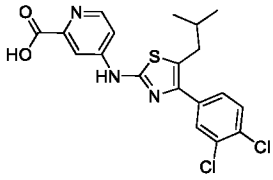
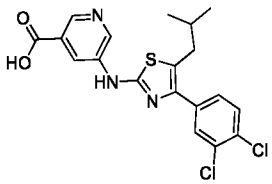
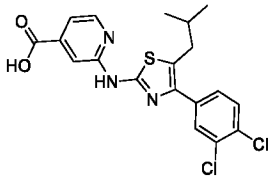
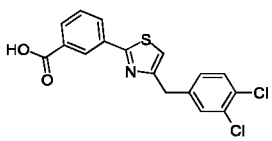
Данные по характеристикам дополнительных иллюстративных соединений

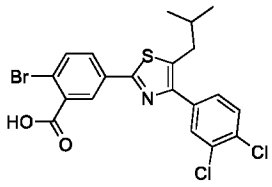
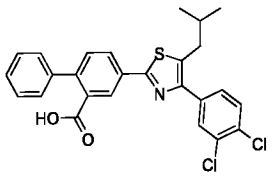
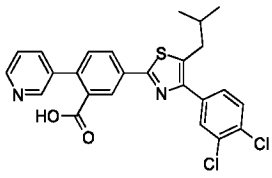
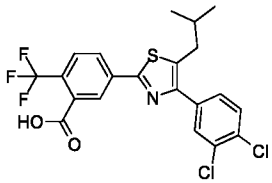
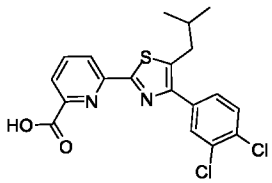
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
199		**Способ C,** чистота составляет 95,5%, ВУ = 2,002 мин; МС рассчит.: 484,1; МС найдено: 485,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,79-0,86 (6H, м), 1,70-1,77 (1H, м), 2,60-2,62 (4H, д, J = 7,2 Гц), 2,77-3,17 (5H, м), 3,74-3,89 (2H, м), 4,15-4,28 (2H, м), 7,47-7,49 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,63-7,65 (1H,д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, с).
200		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,906 мин; МС рассчит.: 475,1; МС найдено: 476,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,75 (1H, м), 2,44-2,61 (7H, м),2,43 (3H, с), 3,62 (2H, т, J = 6,4, 6,4 Гц), 2,71-2,76 (1H, м), 4,6 (1H, с), 7,26-7,35 (5H, м), 7,51 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,62-7,73 (2H, м), 7,88 (1H, д, J = 10,8 Гц).
201		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,443 мин; МС рассчит.: 407,1; МС найдено: 408,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,79 (1H, м), 2,62-2,67 (2H, м), 4,30 (2H, уш.), 5,95-6,20 (2H, м), 3,29-3,30 (2H, м), 7,29-7,39 (1H, м), 7,44-7,46 (1H, дд, J = 2,0, 2,0 Гц), 7,48-7,53 (1H, м), 7,63-7,76 (2H, м), 11,74 (1H, уш.).
202		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,298 мин; МС рассчит.: 407,1; МС найдено: 408,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,77 (1H, м), 2,59 (2H, д, J = 6,8 Гц), 4,20 (2H, д, J = 5,6 Гц), 6,17 (1H, т, J = 6,8 Гц), 7,30 (1H, дд, J = 2,0, 2,0 Гц), 7,38 (1H, дд, J = 1,2, 0,8 Гц), 7,48 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,50 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,64-7,66 (1H, м), 7,83 (1H, т, J = 5,6 Гц).
203		**Способ B,** чистота составляет 97,1%, ВУ = 2,363 мин; МС рассчит.: 405,1; МС найдено: 406,1	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,85-1,92 (1H, м), 2,86 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,61-7,67 (2H, м), 7,74 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,89 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,01-8,03 (1H, м), 8,16 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,44 (1H,

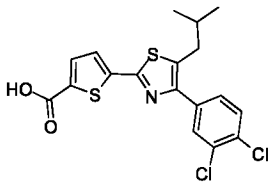
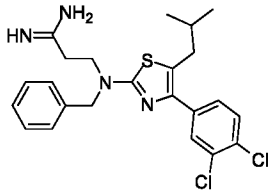
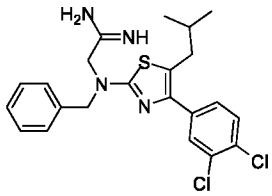
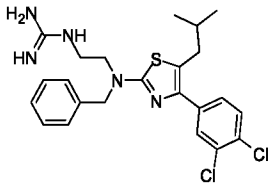
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		[M + H] $^+$.	т, J = 1,6 Гц), 13,29 (1H, уш.).
204		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,035 мин; МС рассчит.: 549,5; МС найдено: 550,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,84 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,65-1,75 (1H, м), 2,54 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,55-2,77 (4H, м), 2,96-3,33 (4H, м), 7,23-7,43 (3H, м), 7,59-7,78 (5H, м), 8,90 (1H, уш.).
205		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,157 мин; МС рассчит.: 548,1; МС найдено: 549,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,85 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,69-1,76 (1H, м), 2,26 (2H, с), 2,57-2,59 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,87 (1H, м), 3,24 (2H, м), 3,69 (2H, м), 4,64 (1H, с), 7,35-7,39 (1H, т, J = 15,2, 7,6 Гц), 7,45-7,47 (2H, дд, J = 8,0, 1,6 Гц), 7,61-7,66 (3H, м), 7,93 (1H, с), 9,09 (1H, с).
206		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,051 мин; МС рассчит.: 453,4; МС найдено: 454,0 [M + H] $^+$.	δ: 2,33-2,34 (4H, м), 2,66-2,80 (2H, м), 2,88-2,94 (2H, м), 7,17-7,30 (5H, м), 7,67-7,69 (1H, м), 7,89-7,92 (1H, м), 8,10-8,14 (2H, м).
207		**Способ B,** чистота составляет 98,7%, ВУ = 2,206 мин; МС рассчит.: 436,0; МС найдено: 437,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,77-1,80 (1H, м), 2,65 (2H, д, J = 6,8 Гц), 6,73-6,77 (1H, м), 7,51-7,58 (2H, м), 7,68-7,70 (2H, м), 7,80 (1H, с), 7,95-7,97 (1H, м), 9,79-9,81 (1H, м).
208		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,033 мин; МС рассчит.: 454,0; МС найдено: 455,0 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,76-1,79 (1H, м), 2,65 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,11 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,33 (1H, д, J = 2,8 Гц), 7,49-7,56 (2H, м), 7,68 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,75 (1H, д, J = 2,0 Гц), 10,11 (1H, с).

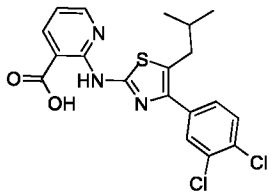
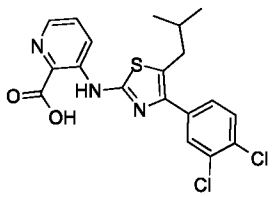
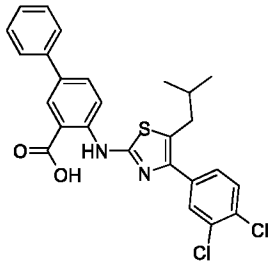
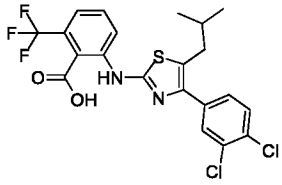
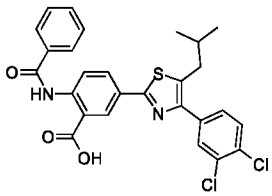
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
209		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,028 мин; МС рассчит.: 438,0; МС найдено: 439,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,87 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,76-1,79 (1H, м), 2,68 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,22 (1H, т, *J* = 10,0 Гц), 7,56-7,58 (1H, м), 7,68 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,77-7,82 (2H, м), 8,14-8,18 (1H, м), 10,30 (1H, с).
210		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,186 мин; МС рассчит.: 450,0; МС найдено: 451,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,78-1,82 (1H, м), 2,68 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,78 (3H, с), 7,11(1H, д, *J* = 9,2 Гц), 7,58 (1H, д, *J* = 8,8 Гц), 7,70 (1H, д *J* = 8,4 Гц), 7,79-7,82 (2H, м), 7,94 (1H, с), 10,09 (1H, с), 12,58 (1H, уш.).
211		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,171 мин; МС рассчит.: 505,1; МС найдено: 506,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,79-1,83 (1H, м), 2,72 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 3,04-3,05 (3H, с), 7,11 (1H, д, *J* = 9,2 Гц), 7,58 (1H, д, *J* = 8,8 Гц), 7,70 (1H, д *J* = 8,4 Гц), 7,79-7,82 (2H, м), 7,94 (1H, с), 10,09 (1H, с), 12,58 (1H, уш.).
212		**Способ C,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,060 мин; МС рассчит.: 438,0; МС найдено: 439,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,74-1,85 (1H, м), 2,70 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,15-7,18 (1H, м), 7,58 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц), 7,71 (1H, д, *J* = 8,0 Гц), 7,82 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,88-7,92 (2H, м), 10,63 (1H, уш.).
213		**Способ C,** чистота составляет 97,7%, ВУ = 1,875 мин; МС рассчит.: 488,0; МС найдено: 489,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,79-1,86 (1H, м), 2,75 (2H, д, *J* = 6,8 Гц), 7,61 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,71-7,73 (2H, м), 7,87 (1H, с), 8,83 (1H, с), 8,48 (1H, с), 10,76 (1H, с).

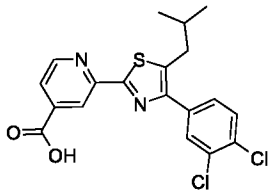
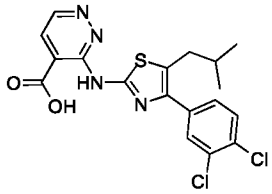
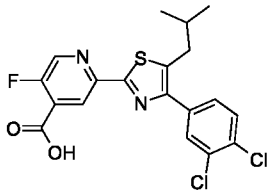
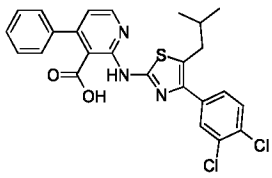
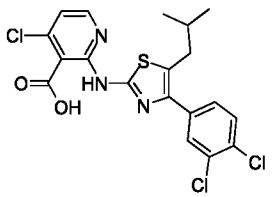
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
214		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,161 мин; МС рассчит.: 434,0; МС найдено: 435,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,76-1,82 (1H, м), 2,31 (1H, с), 2,69 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,32 (1H, с), 7,59 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,69 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,84 (1H, с), 8,07 (1H,с), 10,26 (1H, с).
215		**Способ C,** чистота составляет 98,9%, ВУ = 2,216 мин; МС рассчит.: 496,0; МС найдено: 497,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,8 Гц),1,77-1,84 (1H, м), 2,73 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,39 (1H, дд, J = 14,8, 7,2 Гц), 7,49 (2H, дд, J = 15,2, 8,0 Гц), 7,60 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,68 (1H, дд, J = 14,8, 6,8 Гц), 7,75 (1H, с), 7,93 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,83 (1H, с), 8,12 (1H, с), 8,45-8,45 (1H, м), 10,49 (1H, с), 13,05 (1H, с).
216		**Способ C,** чистота составляет 96,8%, ВУ = 1,839 мин; МС рассчит.: 496,0; МС найдено: 497,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц),1,79-1,85 (1H, м), 2,72 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,28-7,39 (6H, м), 7,61 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,80 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, с), 8,00 (1H, с), 10,42 (1H, с).
217		**Способ B,** чистота составляет 96,9%, ВУ = 2,230 мин; МС рассчит.: 539,1; МС найдено: 540,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,93 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,82-1,85 (1H, м), 2,75 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,53-7,63 (3H, м), 7,66-7,71 (2H, м), 7,88 (1H, с), 8,01-8,05 (4H, м), 8,67 (1H, с), 10,41 (2H, д, J = 10,8 Гц), 12,94 (1H, уш.).
218		**Способ C,** чистота составляет 97,9%, ВУ = 2,319 мин; МС рассчит.: 462,1; МС найдено: 463,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,79-1,83 (1H, м), 2,65-2,72 (4H, м), 3,22-3,24 (2H, м), 7,37-7,39 (2H, м), 7,61 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,71 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,79-7,84 (2H, м), 8,06 (1H, с), 8,36 (1H, с), 10,32 (1H, уш.).

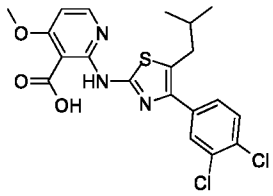
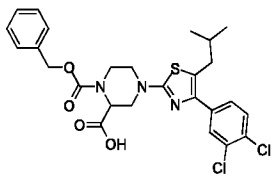
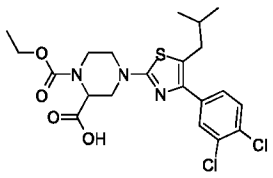
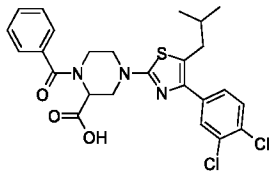
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
219		**Способ C,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,007 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 422,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,84-1,91 (1H, м), 2,74 (2H, д J = 6,8 Гц), 7,22-7,24 (2H, м), 7,41 (1H, с), 7,59 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, с), 8,23 (1H, д, J = 9,2 Гц).
220		**Способ B,** чистота составляет 99,0%, ВУ = 1,886 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 422,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,84 (1H, т, J = 6,8 Гц), 2,79 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,63 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,75 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,86 (1H, с), 8,01 (1H, д, J = 5,2 Гц), 8,36 (1H, уш.), 8,50 (1H, д, J = 5,2 Гц), 11,63 (1H, уш.).
221		**Способ C,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 1,903 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 422,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,81-1,84 (1H, м), 2,74 (2H, д J = 7,2 Гц), 7,61 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,73 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,86 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,63 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,67 (1H, уш.), 8,95 (1H, д, J = 2,8 Гц), 10,59 (1H, уш.).
222		**Способ C,** чистота составляет 95,7%, ВУ = 1,863 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 422,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,80-1,85 (1H, м), 2,74 (2H, д J = 7,2 Гц), 7,19-7,20 (1H, м), 7,53-7,59 (2H, м), 7,69 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,78-7,81 (2H, м), 11,46 (1H, уш.).
223		**Способ B,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,059 мин; МС рассчит.: 362,9; МС найдено: 364,1 $[M+H]^+$.	δ: 4,15 (2H, с), 7,31 (1H, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 7,47 (1H, с), 7,55-7,62 (3H, м), 7,98-8,01 (1H, м), 8,09-8,12 (1H, м), 8,41 (1H, т, J = 1,8 Гц), 13,22 (1H, уш.).

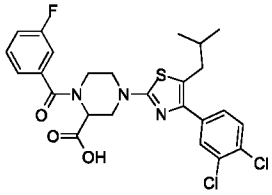
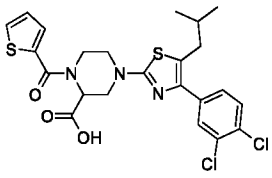
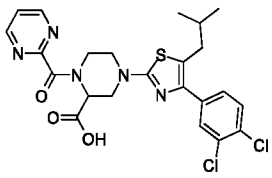
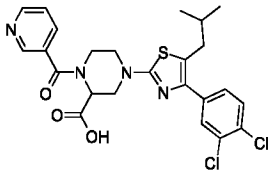
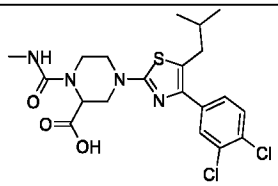
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
224		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,392 мин; МС рассчит.: 485,2; МС найдено: 486,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,86-1,92 (1H, м), 2,88 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,66-7,98 (5H, м), 8,24 (1H, м).
225		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,141 мин; МС рассчит.: 481,1; МС найдено: 482,3 $[M+H]^+$.	δ: 0,93 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,87-1,94 (1H, м), 2,89 (2H, д J = 7,2 Гц), 7,34-7,44 (5H, м), 7,48 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,69 (1H, с), 7,77 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,92 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,02 (1H, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 8,12 (1H, д, J = 1,2 Гц).
226		**Способ C,** чистота составляет 99,0%, ВУ = 2,023 мин; МС рассчит.: 482,1; МС найдено: 483,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,88-1,92 (1H, м), 2,89 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,47 (1H, с), 7,56 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,68 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,75-7,81 (2H, м), 7,92 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,16 (1H, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 8,37 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,58 (2H, уш.), 13,16 (1H, уш.).
227		**Способ B,** чистота составляет 97,6%, ВУ = 2,367 мин; МС рассчит.: 474,1; МС найдено: 475,0 $[M+H]^+$.	(CDCl3) δ: 0,99 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,93-2,00 (1H, м), 2,84 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,48-7,56 (2H, м), 7,78 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,86 (1H, д, J = 8,4 Гц), 8,20 (1H, д, J = 8,4 Гц), 8,52 (1H, с).
228		**Способ B,** чистота составляет 93,3%, ВУ = 2,290 мин; МС рассчит.: 406,0; МС найдено: 407,1	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,89-1,97 (1H, м), 2,88 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,67 (1H, дд, J = 8,0, 1,6 Гц), 7,75 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,92 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,07-8,13 (2H, м), 8,34 (1H, дд, J =

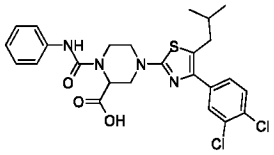
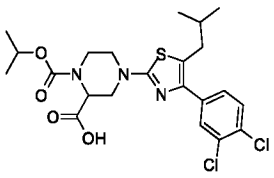
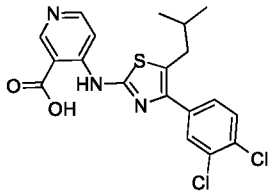
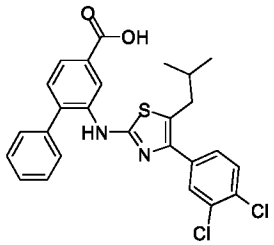
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		[M + H] $^+$.	7,2, 1,6 Гц), 13,57 (1H, уш.).
229		**Способ B,** чистота составляет 98,6%, ВУ = 2,235 мин; МС рассчит.: 411,2; МС найдено: 412,1 [M+H] $^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,81-1,89 (1H, м), 2,84 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,60 (1H, дд, J = 7,2, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J = 4,0 Гц), 7,70 (1H, д, J = 4,0 Гц), 7,74 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, д, J = 2,0 Гц), 13,37 (1H, уш.).
230		**Способ B,** чистота составляет 94,8%, ВУ = 2,243 мин; МС рассчит.: 460,1; МС найдено: 461,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,79-1,83 (1H, м), 2,62 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,75-2,78 (2H, м) 3,84 (2H, т, J = 6,4 Гц), 4,65 (1H, с), 7,29-7,37 (5H, м,), 7,54-7,57 (1H, м), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,77 (1H, д J = 2,0 Гц), 8,41-8,82 (2H, м), 10,51 (1H, уш.).
231		**Способ B,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 2,081 мин; МС рассчит.: 446,1; МС найдено: 447,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,72-1,79 (1H, м), 2,66 (2H, д, J = 7,2 Гц), 4,47 (2H, с), 4,68 (2H, с), 7,30-7,33 (3H, м), 7,37-7,40 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,68 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,75 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,84-8,94 (3H, м).
232		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,190 мин; МС рассчит.: 475,2; МС найдено: 476,2 [M + H] $^+$.	δ: 0,84 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,70-1,73 (1H, м), 2,58 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,43-3,46 (2H, м), 3,56-3,60 (2H, м), 4,69 (2H, с), 5,16 (4H, уш.), 7,25-7,30 (3H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 7,51 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,73 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,82-7,86 (1H, м).

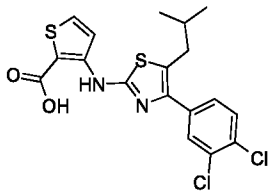
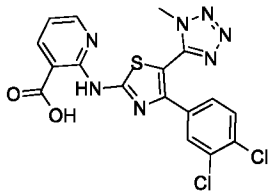
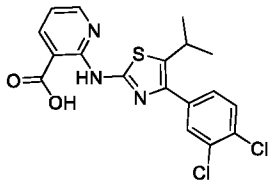
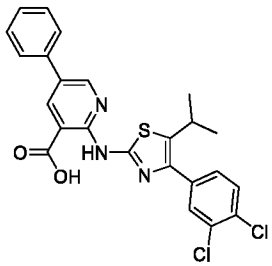
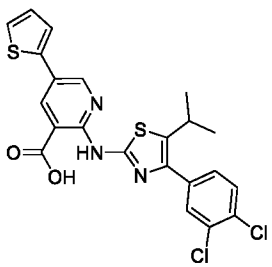
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
233		**Способ B,** чистота составляет 98,2%, ВУ = 2,287 мин; МС рассчит.: 421,1; МС найдено: 422,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,84-1,91 (1H, м), 2,77 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,10 (1H, кв, J = 4,8 Гц), 7,59-7,62 (1H, м), 7,70 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,82 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,36 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 8,57-8,59 (1H, м), 11,55 (1H, уш.), 14,12 (1H, уш.).
234		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,122 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 422,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,82 (1H, д, J = 6,4 Гц), 2,72 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,61 (2H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,72 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,81 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,23 (1H, уш.), 8,92 (1H, д, J = 8,4 Гц), 13,88 (1H, уш.).
235		**Способ C,** чистота составляет 96,9%, ВУ = 2,344 мин; МС рассчит.: 496,0; МС найдено: 497,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,77-1,83 (1H, м), 2,70 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,29 (1H, т, J = 7,2 Гц), 7,42 (2H, т, J = 8,0 Гц), 7,58-7,63 (3H, м), 7,70 (1H, т, J = 8,4 Гц), 7,75-7,80 (2H, м), 8,28 (1H, с), 8,41 (1H, д, J = 8,8 Гц), 13,48 (1H, с).
236		**Способ B,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 2,326 мин; МС рассчит.: 488,0; МС найдено: 489,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,88 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,73-1,79 (1H, м), 2,62 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,44-7,72 (5H, м), 8,31 (1H, м), 9,66 (1H, с).
237		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,225 мин; МС рассчит.: 524,0; МС найдено: 495,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,84-1,91 (1H, м), 2,85 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,56-7,66 (1H, м), 7,74 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,88 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,96-7,98 (1H, м), 8,16 (1H, дд, J =8,8, 2,4 Гц), 8,56 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,82 (1H, д, J = 8,8

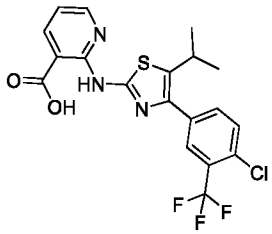
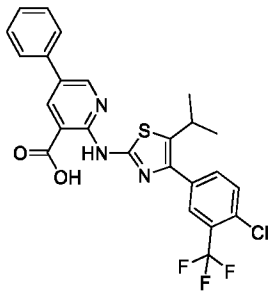
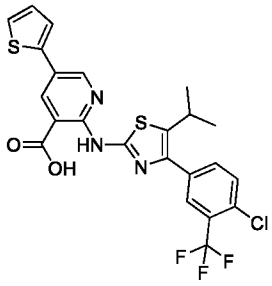
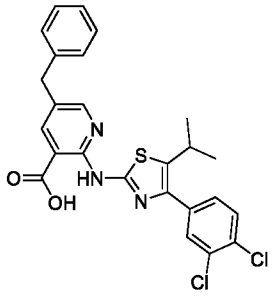
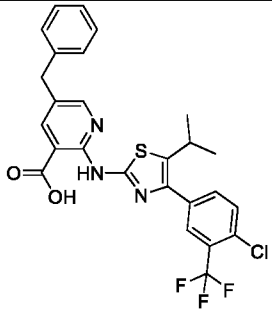
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
			Гц), 12,78 (1H, с).
238		**Способ B,** чистота составляет 97,9%, ВУ = 2,315 мин; МС рассчит.: 406,0; МС найдено: 407,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,80-1,89 (1H, м), 2,88 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,68 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,75 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,87-7,91 (2H, м), 8,49 (1H, с), 8,80 (1H, д, J = 4,8 Гц), 13,45 (1H, уш.).
239		**Способ B,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,148 мин; МС рассчит.: 422,0; МС найдено: 423,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,88-1,91 (1H, м), 2,79 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,61 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,71 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,84 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,02 (1H, д, J = 5,2 Гц), 9,03 (1H, д, J = 4,8 Гц), 11,86 (1H, уш.).
240		**Способ C,** чистота составляет 95,8%, ВУ = 1,997 мин; МС рассчит.: 424,0; МС найдено: 425,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,84-1,91 (1H, м), 2,87 (2H, д J = 7,2 Гц), 7,66 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,74 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,89 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,41 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,78 (1H, д, J = 2,0 Гц).
241		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,456 мин; МС рассчит.: 497,2; МС найдено: 498,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,85-1,92 (1H, м), 2,77 (2H, д, J = 6,8 Гц), 6,99 (1H, д, J = 5,2 Гц), 7,37-7,48 (5H, м), 7,59-7,62 (1H, м), 7,70 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,49 (1H, д, J = 5,2 Гц), 10,92 (1H, м), 13,67 (1H, уш.).
242		**Способ B,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,393 мин; МС рассчит.: 455,0; МС найдено: 456,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,83-1,86 (1H, м), 2,72 (2H, д J = 6,8 Гц), 7,15 (1H, д, J = 5,2 Гц), 7,57 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,69 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,80 (1H, д, J = 1,2 Гц), 8,36 (1H, д, J = 5,6 Гц).

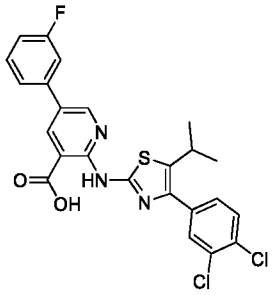
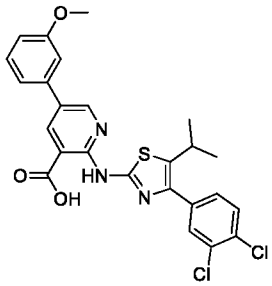
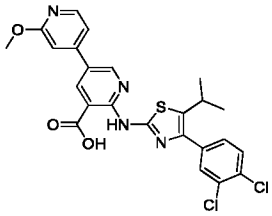
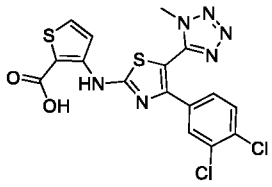
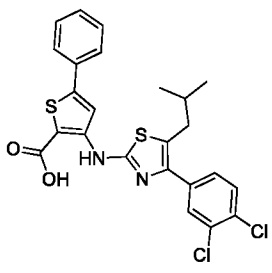
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
243		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,227 мин; МС рассчит.: 451,1; МС найдено: 452,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,81-1,87 (1H, м), 2,65 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,90 (3H, с), 6,82 (1H, м), 7,55-7,78 (3H, м), 8,33 (1H, д, J = 6,0 Гц).
244		**Способ C,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 2,174 мин; МС рассчит.: 547,1; МС найдено: 548,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,86 (6H, дд, J = 6,4, 3,2 Гц), 1,72-1,76 (1H, м), 2,61 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,92-2,95 (1H, м), 3,18 (2H, дд, J = 12,4, 4,4 Гц), 3,84-3,89 (2H, м), 4,26 (1H, т, J = 13,6 Гц), 4,56 (1H, с), 5,09 (2H, д, J = 12,8 Гц), 7,28-7,37 (5H, м), 7,48 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,64 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, J = 2,0 Гц).
245		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,972 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,86-0,89 (6H, м), 1,18 (3H, дт, J = 21,2, 7,2 Гц), 1,73-1,79 (1H, м), 2,64 (2H, д J = 7,2 Гц), 2,90-2,96 (1H, м), 3,17 (2H, дд, J = 12,4, 4,4 Гц), 3,84 (2H, д, J = 12,4 Гц), 4,01-4,09 (1H, м), 4,26 (1H, т, J = 11,2 Гц), 4,52 (1H, д, J = 28,4 Гц), 7,50 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,66 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,72 (1H, д, J = 2,0 Гц).
246		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,164 мин; МС рассчит.: 517,0; МС найдено: 518,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,78 (1H, м), 2,60-2,65 (2H, м), 2,96-3,01 (1H, м), 3,13-3,20 (1H, м), 3,43-3,50 (1H, м), 3,74-5,11 (4H, м), 7,23 (1H, уш.), 7,39-7,40 (3H, м), 7,46-7,50 (2H, м), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 1,6 Гц).

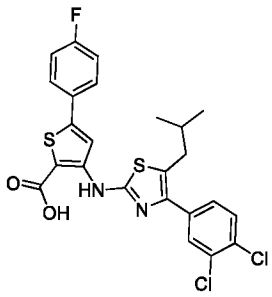
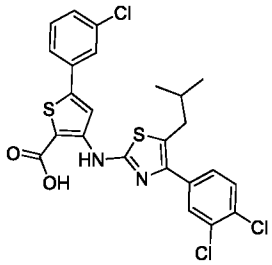
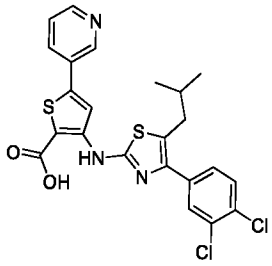
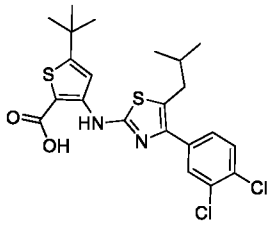
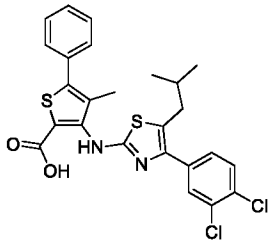
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
247		**Способ C,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 2,007 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 422,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,77 (1H, м), 2,64 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,04-3,13 (1,4H, м), 3,37-3,44 (1H, м), 3,56-3,60 (0,6H, м), 3,72-3,75 (0,6H, м), 3,96-3,98 (0,4H, м), 4,15-4,19 (0,4H, м), 4,35-4,39 (1,4H, м), 5,21-5,22 (0,6H, м), 7,19-7,34 (3H, м), 7,48-7,54 (2H, м), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 2,0 Гц), 13,35 (1H, уш.).
248		**Способ C,** чистота составляет 95,0%, ВУ = 2,039 мин; МС рассчит.: 523,1; МС найдено: 524,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,71-1,78 (1H, м), 2,62 (2H, д, J = 7,2 Гц), 2,97-2,99 (2H, м), 3,63-3,65 (1H, м), 3,86-3,88 (1H, м), 4,15-4,30 (2H, м), 4,70-5,06 (1H, м),7,11 (1H, уш.), 7,39-7,51 (2H, м), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71-7,76 (2H, м).
249		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,886 мин; МС рассчит.: 519,0; МС найдено: 520,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,87 (6H, с), 1,73-1,77 (1H, м), 2,64 (2H, м), 3,00-3,08 (2H, м), 3,75-4,19 (2H, м), 4,37-4,49 (2H, м), 5,27 (1H, с), 7,50-7,78 (4H, м), 8,93 (1H, с), 13,31 (1H, с).
250		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,911 мин; МС рассчит.: 518,0; МС найдено: 519,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,86 (6H, д, J = 6,4 Гц),1,71-1,78 (1H, м), 2,63 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,05-3,05 (2H, м), 3,38-3,77 (2H, м), 3,97-4,42 (2H, м), 5,23 (1H, с), 7,48-7,53 (2H, м), 7,65 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,71 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,78-7,87 (1H, м), 8,57-8,68 (2H, м), 13,28 (1H, с).
251		**Способ C,** чистота составляет 94,4%, ВУ = 1,898 мин;	δ: 0,87 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,74-1,77 (1H, м), 2,52 (3H, д, J = 4,0 Гц), 2,61 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,01-3,04 (1H, м),

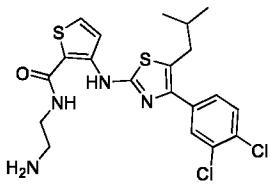
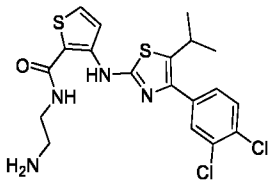
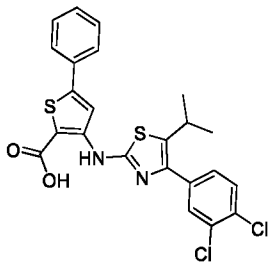
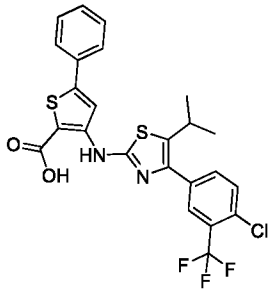
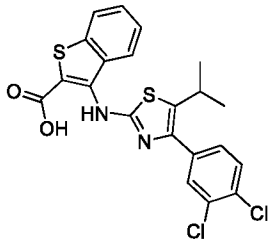
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		МС рассчит.: 470,1; МС найдено: 471,2 $[M+H]^+$.	3,22-3,25 (1Н, м), 3,75-3,80 (2Н, м), 4,16-4,23 (2Н, м), 6,40 (1Н, д, J = 4,0 Гц), 7,48-7,51 (1Н, м), 7,64 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
252		**Способ С,** чистота составляет 94,3%, ВУ = 2,053 мин; МС рассчит.: 532,1; МС найдено: 533,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,88-0,92 (6Н, м), 1,74-1,81 (1Н, м), 2,64-2,67 (2Н, м), 3,02-3,08 (1Н, м), 3,20-3,24 (2Н, м), 3,83 (1Н, д, J = 11,6 Гц), 4,01 (1Н, д, J = 12,8 Гц), 4,25 (1Н, д, J = 12,4 Гц), 4,66 (1Н, с), 6,91 (1Н, т, J = 7,2 Гц), 7,22 (2Н, дд, J = 8,4, 7,6 Гц), 7,44-7,53 (3Н, м), 7,66-7,74 (1Н, м), 7,74 (1Н, с), 9,08 (1Н, с).
253		**Способ С,** чистота составляет 100,0%, ВУ = 2,021 мин; МС рассчит.: 499,1; МС найдено: 500,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,85-0,87 (6Н, м), 1,11-1,20 (6Н, м), 1,71-1,76 (1Н, м), 2,62 (2Н, д, J = 6,8 Гц), 2,91-2,97 (1Н, м), 3,12-3,20 (2Н, м), 3,81-3,96 (2Н, м), 4,24 (1Н, дд, J = 14,4, 13,6 Гц), 4,57 (1Н, д, J = 28,4 Гц), 4,78 (1Н, д, J = 3,2 Гц), 7,47-7,49 (1Н, м), 7,65 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,70 (1Н, д, J = 2,0 Гц).
254		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,995 мин; МС рассчит.: 421,0; МС найдено: 421,8 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,79-1,86 (1Н, м), 2,71-2,73 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 7,60-7,82 (3Н, м), 8,13-8,31(2Н, м), 8,88 (1Н, м).
255		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,134 мин; МС рассчит.: 496,1; МС найдено: 497,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,82-0,85 (6Н, м), 1,67-1,75 (1Н, м), 2,57 (2Н, д J = 6,8 Гц), 7,37-7,47 (5Н, м), 7,62-7,66 (2Н, м), 7,70-7,73 (1Н, м), 8,08 (1Н, д, J = 1,6 Гц).

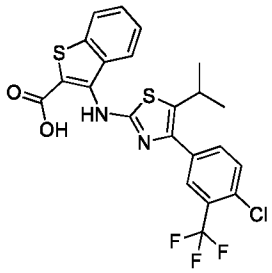
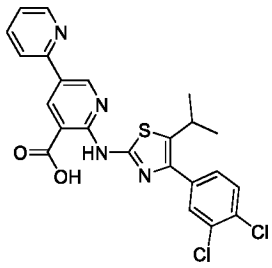
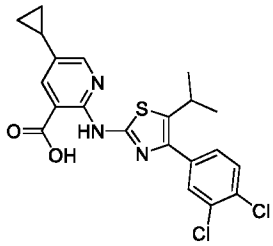
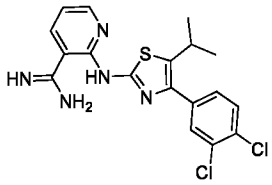
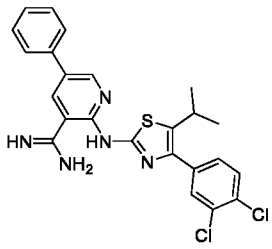
I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
256		**Способ C,** чистота составляет 96,6%, ВУ = 2,137 мин; МС рассчит.: 427,1; МС найдено: 427,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,88 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,77-1,81 (1H, м), 2,70 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,57 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,69 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,77 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 7,84 (1H, д, *J* = 5,6 Гц), 8,01 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 10,23 (1H, с), 13,16 (1H, уш.).
257		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,789 мин; МС рассчит.: 447,1; МС найдено: 448,0 $[M+H]^+$.	δ: 4,38 (3H, с), 6,95-7,16 (2H, м), 7,67 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,76-7,79 (1H, м), 8,06 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,36-8,38 (1H, м), 8,58-8,60 (1H, м), 12,8 (1H, уш.).
258		**Способ B,** чистота составляет 97,3%, ВУ = 2,218 мин; МС рассчит.: 407,0; МС найдено: 408,1 $[M+H]^+$.	δ: 1,31 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,34-3,39 (1H, м), 7,08 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 7,54 (1H, дд, *J* = 7,6, 4,8 Гц), 7,69 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,77 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,33 (1H, дд, *J* = 7,6, 2,0 Гц), 8,57 (1H, дд, *J* = 4,8, 1,6 Гц), 11,57 (1H, уш.).
259		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,253 мин; МС рассчит.: 483,0; МС найдено: 483,8 $[M+H]^+$.	δ: 1,32 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,36-3,39 (1H, м), 7,37 (1H, т, *J* = 7,2 Гц), 7,47 (2H, т, *J* = 7,6 Гц), 7,55 (1H, дд, *J* = 6,4, 2,0 Гц), 7,68-7,73 (3H, м), 7,77 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 8,53 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 8,82 (1H, с).
260		**Способ C,** чистота составляет 90,0%, ВУ = 2,262 мин; МС рассчит.: 489,0; МС найдено: 489,7 $[M+H]^+$.	δ: 1,32 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,36-3,41 (1H, м), 7,15-7,17 (1H, м), 7,54 (1H, дд, *J* = 6,0, 2,4 Гц), 7,59 (1H, дд, *J* = 4,0, 1,2 Гц), 7,63 (1H, дд, *J* = 2,8, 0,8 Гц), 7,69 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,77 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,44 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 8,93 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 11,72 (1H,с).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
261		**Способ B,** чистота составляет 91,2%, ВУ = 2,236 мин; МС рассчит.: 441,0; МС найдено: 442,1 $[M+H]^+$.	δ: 1,33 (6H, д, J = 5,2 Гц), 3,31-3,39 (1H, м), 7,07-7,11 (1H, м), 7,78-7,87 (2H, м), 7,96 (1H, с), 8,32-8,36 (1H, м), 8,57-8,58 (1H, м), 11,56 (1H, с), 14,09 (1H, уш.).
262		**Способ B,** чистота составляет 94,3%, ВУ = 2,394 мин; МС рассчит.:517,1; МС найдено: 518,2 $[M+H]^+$.	δ: 1,34 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,38 (1H, м), 7,39-7,50 (3H, м), 7,74-7,97 (5H, м), 8,54 (1H, с), 8,93 (1H, с).
263		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,421 мин; МС рассчит.: 523,0; МС найдено: 524,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,36 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,34 (1H, м), 7,15-7,17 (1H, м), 7,53-7,55 (2H, м), 7,80-8,00 (3H, м), 8,42 (1H, с), 8,71 (1H, с).
264		**Способ C,** чистота составляет 95,3%, ВУ = 2,272 мин; МС рассчит.: 497,2; МС найдено: 498,2 $[M+H]^+$.	δ: 1,30 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 3,24-3,32 (1H, м), 3,97 (2H, с), 7,19-7,30 (5H, м), 7,52-7,54 (1H, м), 7,67-7,69 (1H, м), 7,76 (1H, с), 8,17 (1H, с), 8,51 (1H, с), 11,40 (1H, уш.), 14,09 (1H, уш.).
265		**Способ C,** чистота составляет 98,8%, ВУ = 2,249 мин; МС рассчит.: 531,1; МС найдено: 532,2 $[M+H]^+$.	δ: 1,34 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 2,51-2,50 (1H, м), 3,97 (2H, с), 7,19-7,35 (5H, м), 7,79 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,86-7,88 (1H, м), 7,98 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 8,15 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,43-8,44 (1H, м), 12,40 (1H, уш.).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
266		**Способ C,** чистота составляет 96,7%, ВУ = 2,261 мин; МС рассчит.: 501,1; МС найдено: 502,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,32 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,35-3,40 (1H, м), 7,14-7,18 (1H, м), 7,48-7,56 (4H, м), 7,68 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,76 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,12 (1H, с), 8,53 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,73 (1H, уш.).
267		**Способ C,** чистота составляет 99,4%, ВУ = 2,242 мин; МС рассчит.: 513,1; МС найдено: 514,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,32 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,35-3,38 (1H, м), 3,82 (3H, уш.), 6,92 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,23-7,25 (2H, м), 7,37 (1H, т, J = 8,4 Гц), 7,55 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,76 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,71 (1H, уш.).
268		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,300 мин; МС рассчит.: 514,1; МС найдено: 515,2 $[M+H]^+$.	δ: 1,31 (6H, д, J = 6,4 Гц), 3,35-3,38 (1H, м), 3,88 (1H, с), 7,12 (1H, с), 7,33-7,35 (1H, м), 7,54 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,68 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,76 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,19 (1H, д, J = 5,2 Гц), 8,58 (1H, с), 8,79 (1H, д, J = 2,0 Гц), 14,28 (1H, уш.).
269		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,846 мин; МС рассчит.: 452,0; МС найдено: 453,0 $[M+H]^+$.	δ: 4,37 (3H, с), 7,11 (1H, уш.), 7,68-7,78 (3H, м), 8,02-8,04 (2H, м), 11,29 (1H, уш.).
270		**Способ C,** чистота составляет 98,7%, ВУ = 2,410 мин; МС рассчит.: 502,1; МС найдено: 503,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,82-1,86 (1H, м), 2,75 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,42-7,50 (2H, м), 7,62-7,74 (4H, м), 7,92 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,40 (1H, с), 10,67 (1H, с).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
271		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,266 мин; МС рассчит.: 520,1; МС найдено: 521,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,81-1,83 (1Н, м), 2,73 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 7,07-7,09 (2Н, м), 7,30 (1Н, т, J = 8,4 Гц), 7,63 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,69-7,74 (3Н, м), 7,89 (1Н, с), 8,20 (1Н, с).
272		**Способ С,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,363 мин; МС рассчит.: 536,1; МС найдено: 537,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,93 (6Н, д, J = 6,4 Гц), 1,80-1,87 (1Н, м), 2,76 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 7,50-7,54 (2Н, м), 7,63 (1Н, дд, J = 8,6, 1,6 Гц), 7,67-7,69 (1Н, м), 7,71 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,77 (1Н, с), 7,94 (1Н,д, J = 1,6 Гц), 8,49 (1Н, с), 10,36 (1Н, с), 13,35 (1Н, уш.).
273		**Способ С,** чистота составляет 95,8%, ВУ = 2,068 мин; МС рассчит.: 503,2; МС найдено: 504,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,78-1,83 (1Н, м), 2,72 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 7,47-7,50 (1Н, м), 7,62-7,65 (1Н, м), 7,71-7,73 (1Н, м), 7,89 (1Н, с), 8,04-8,07 (1Н, м), 8,35 (1Н, с), 8,55-8,57 (1Н, м), 8,90 (1Н, с), 11,52 (1Н, уш.).
274		**Способ С,** чистота составляет 99,6%, ВУ = 2,302 мин; МС рассчит.: 482,1; МС найдено: 483,2 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,34 (9Н, с), 1,78-1,82 (1Н, м), 2,73 (2Н, д J = 6,8 Гц), 7,11 (1Н, уш.), 7,58 (1Н, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,69 (1Н, д, J = 8,4 Гц), 7,86 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 7,90 (1Н, с), 10,63 (1Н, уш.).
275		**Способ С,** чистота составляет 97,5%, ВУ = 2,273 мин; МС рассчит.: 516,0; МС найдено: 517,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,88 (6Н, д, J = 6,8 Гц), 1,76-1,79 (1Н, м), 2,12 (3Н, с), 2,66 (2Н, д, J = 7,2 Гц), 6,07 (1Н, с), 7,34 (1Н, дд, J = 6,0, 3,6 Гц), 7,42-7,45 (4Н, м), 7,53 (1Н, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 7,66 (1Н, д, J = 8,0 Гц), 7,72 (1Н, д, J = 2,0 Гц), 11,23 (1Н, уш.).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
276		**Способ B,** чистота составляет 98,9%, ВУ = 2,252 мин; МС рассчит.: 468,1; МС найдено: 469,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,77-1,84 (1H, м), 2,72 (2H, д J = 7,2 Гц), 2,98 (2H, дд, J = 12,4, 5,6 Гц), 3,08-3,10 (1H, м), 3,51 (2H, дд, J = 11,6, 5,6 Гц), 7,59 (1H, дд, J = 8,0, 2,0 Гц), 7,72 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,79-7,81 (2H, м), 7,98 (1H, д, J = 5,6 Гц), 8,06 (2H, уш.), 8,42 (1H, т, J = 5,2 Гц).
277		**Способ C,** чистота составляет 97,5%, ВУ = 2,106 мин; МС рассчит.: 454,1; МС найдено: 455,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,28 (6H, д, J = 6,8 Гц), 2,98 (2H, дд, J = 11,6, 5,6 Гц), 3,31-3,38 (1H, м), 3,50 (2H, дд, J = 11,6, 6,0 Гц), 7,56 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,73 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,78 (2H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,96 (1H, д, J = 5,2 Гц), 8,03 (2H, уш.), 8,41 (1H, т, J = 5,2 Гц).
278		**Способ C,** чистота составляет 88,8%, ВУ = 2,241 мин; МС рассчит.: 488,1; МС найдено: 489,2 $[M+H]^+$.	δ: 1,31 (6H, д, J = 6,4 Гц), 3,40-3,42 (1H, м), 7,42-7,51 (3H, м), 7,59 (1H, дд, J = 8,0, 1,6 Гц), 7,70-7,74 (3H, м), 7,88 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 10,29 (1H, с), 13,30 (1H, уш.).
279		**Способ C,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 2,204 мин; МС рассчит.: 522,0; МС найдено: 523,1 $[M+H]^+$.	δ: 1,31 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,38-3,41 (1H, м), 7,12 (2H, уш.), 7,35 (1H, д, J = 7,6 Гц), 7,42 (2H, т, J = 7,6 Гц), 7,62 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,82 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,91 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 8,13 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,20 (1H, с).
280		**Способ B,** чистота составляет 96,1%, ВУ = 2,299 мин; МС рассчит.: 462,0; МС найдено: 463,0	δ: 1,25 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,27-3,34 (1H, м), 7,40-7,47 (2H, м), 7,53-7,57 (1H, м), 7,61-7,66 (2H, м), 7,84 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,01 (1H, д, J = 8,0 Гц).

I-#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		[M + H] $^+$.	
281		**Способ B,** чистота составляет 99,1%, ВУ = 2,286 мин; МС рассчит.: 496,0; МС найдено: 497,1 [M + H] $^+$.	δ: 1,27 (6H, д, J = 6,4 Гц), 3,27-3,33 (1H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 7,52-7,56 (1H, м), 7,73 (2H, с), 7,84 (2H, д, J = 8,8 Гц), 8,00 (1H, д, J = 8,0 Гц), 10,09 (1H, с), 13,46 (1H, уш.).
282		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,086 мин; МС рассчит.: 484.1; МС найдено: 484,8 [M + H] $^+$.	δ: 1,34 (6H, д, J = 6,4 Гц), 3,46 (1H, м), 7,35-7,90 (5H, м), 8,06-8,08 (1H, м), 8,67 (1H, с), 9,00-9,16 (2H, м).
283		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,306 мин; МС рассчит.: 447,1; МС найдено: 448,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,74-0,78 (2H, м), 0,95-1,00 (2H, м), 1,33 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,97-2,08 (1H, м), 3,35-3,41 (1H, м), 7,56 (1H, дд, J = 8,0, 1,6 Гц), 7,71 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,78 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,01 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,42 (1H, д, J = 2,4 Гц), 11,41 (1H, с), 14,09 (1H, уш.).
284		**Способ C,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 2,880 мин; МС рассчит.: 405,1; МС найдено: 406,2 [M + H] $^+$.	δ: 1,28 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,31-3,34 (1H, м), 6,80-6,83 (1H, м), 7,49-7,51 (1H, м), 7,65 (1H, д, J = 8,4Гц), 7,73 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,15-8,17 (1H, м), 8,37-8,38 (1H, м), 9,31 (3H, уш.).
285		**Способ C,** чистота составляет 92,3%, ВУ = 2,492 мин; МС рассчит.: 481,1; МС найдено: 482,0 [M + H] $^+$.	δ: 1,29-1,33 (6H, м), 3,33-3,37 (1H, м), 7,34-7,36 (1H, м), 7,46-7,54 (3H, м), 7,67-7,69 (1H, м), 7,76-7,81 (3H, м), 8,51 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,77 (1H, д, J = 2,4 Гц), 9,31 (3H, уш.).

Пример 5. Тестирование соединения в анализе связывания eIF4E/4G2 человека

[00626] eIF4E человека (а.к. 28-217) с С-концевой His-меткой экспрессировался в E. coli в тельцах включения. Белок солюбилизировали 8 М мочевиной и очищали в денатурирующих условиях с использованием колонок HisTrap HP с никелевым зарядом (GE Healthcare). Затем очищенный белок подвергали рефолдингу путем разведения в 20 мМ Hepes pH 7,0, 0,5 М NaCl, 1 мМ DTT, 1 мМ ЭДТА, 0,5 М аргинина плюс 6 М мочевины, а затем подвергали диализу в течение ночи в том же буфере без мочевины. Затем белок подвергали диализу в 20 мМ Hepes, pH 6,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 1 мМ DTT и концентрировали с использованием колонок Hitrap SP с сефарозой FF (GE Healthcare). Концентрированный белок диализовали в 20 мМ Hepes, pH 7,0, 0,5 М NaCl, 5 мМ DTT и 10% глицерина, и хранили при -80°C до использования.

[00627] Испытываемые соединения (3,43 мМ исходного раствора в ДМСО) последовательно разбавляли в 2 раза в ДМСО (10 точек концентрации). Растворы соединений (1,2 мкл/лунка) добавляли в черные 384-луночные полипропиленовые микропланшеты (Matrix, Thermal Scientific). Добавляли двадцать два микролитра на лунку аналитического буфера (50 мМ NaPi, pH 6,5, 50 мМ KCl, 1 мМ DTT и 0,5 мг/мл гамма-глобулина) и восемь микролитров на лунку 82,5 нМ очищенного eIF4E в аналитическом буфере. Образцы инкубировали при комнатной температуре (20-23°C) в течение 4 часов. Меченный биотином пептид 4G2 (Ac-Lys-Gln-Tyr-Asp-Arg-Glu-Phe-Leu-Leu-Asp-Phe-Gln-Phe-Met-Pro-Lys(Aha-Bio)-NH2, 1,75 мкМ исходного в ДМСО) разбавляли до 0,14 мкМ в аналитическом буфере (без DTT) и добавляли 5 мкл/лунку. Образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли по пять микролитров на лунку 6,4 нМ Eu-стрептавидина (Eu-SA, Perkin Elmer) и 80 нМ аллофикоцианина (APC)-антитела к His (Columbia Biosciences) в аналитическом буфере (без DTT), и образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин.

[00628] Сигналы, полученные в ходе анализа, контролировали путем считывания возбуждения при 340 нм и эмиссионной флуоресценции при 615 нм и 665 нм на считывающем устройстве Envision (Perkin Elmer). Нормализованный сигнал анализа TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением) (Rn) рассчитывали по формуле:

$$Rn = [(A\text{-}Ba\text{-}C \times D)/(D\text{-}Bd)] \times (Dc\text{-}Bd)$$

Где A представляет собой интенсивность флуоресценции образца при 665 нм,

D представляет собой интенсивность флуоресценции образца при 615 нм,

Ba и Bd представляют собой фоны планшета при 665 нм и 615 нм, соответственно,

Dc представляет собой интенсивность флуоресценции 0,78 нМ Eu-SA в аналитическом буфере при 615 нм

Коэффициент перекрестных помех (C) определяется по следующей формуле:

C = (Ac- Ba)/(Dc-Bd)

Где Ac представляет собой интенсивность флуоресценции 0,78 нМ Eu-SA в аналитическом буфере при 665 нм.

[00629] Значения IC50 рассчитывали с использованием программы xLFit (IDBS). В таблице 2 ниже приведены значения EC50 некоторых соединений, где A представляет собой EC50 ≤ 1 мкМ; B представляет собой 1 мкМ <EC50 ≤ 10 мкМ; и C представляет собой EC50 > 10 мкМ.

Таблица 2. Значения IC50 некоторых иллюстративных соединений.

Соед. №	IC50	Соед. №	IC50	Соед. №	IC50
I-1	A	I-97	B	I-195	C
I-2	A	I-98	C	I-196	B
I-3	A	I-99	B	I-197	B
I-4	B	I-100	A	I-198	C
I-5	B	I-101	A	I-199	C
I-6	A	I-103	A	I-200	C
I-7	A	I-104	A	I-201	C
I-8	B	I-105	B	I-202	C
I-9	B	I-106	B	I-203	B
I-10	B	I-107	A	I-204	C
I-11	B	I-108	A	I-205	C
I-12	B	I-109	B	I-206	B
I-13	B	I-110	B	I-207	B
I-14	B	I-111	A	I-208	A
I-15	B	I-114	B	I-209	A
I-16	B	I-115	C	I-210	A
I-17	A	I-116	C	I-211	C
I-18	A	I-117	B	I-212	A
I-19	A	I-119	B	I-213	A
I-20	A	I-120	B	I-214	B
I-21	B	I-121	B	I-215	A
I-22	A	I-122	B	I-216	A

I-23	A	I-124	C	I-217	A
I-24	B	I-125	C	I-218	C
I-25	A	I-126	A	I-219	B
I-26	B	I-127	B	I-220	B
I-27	A	I-128	C	I-221	B
I-28	C	I-129	B	I-222	B
I-29	B	I-130	C	I-223	B
I-30	B	I-131	B	I-224	B
I-31	C	I-132	B	I-225	A
I-32	B	I-133	C	I-226	A
I-33	B	I-134	B	I-227	B
I-34	B	I-135	B	I-228	B
I-35	B	I-136	B	I-229	A
I-36	B	I-137	B	I-230	C
I-37	B	I-138	A	I-231	C
I-38	B	I-139	B	I-232	B
I-39	B	I-140	C	I-233	A
I-40	B	I-141	B	I-234	B
I-41	B	I-142	A	I-235	A
I-42	B	I-143	C	I-236	A
I-43	B	I-144	B	I-237	A
I-44	B	I-145	C	I-238	B
I-45	B	I-146	C	I-239	B
I-46	B	I-147	B	I-240	B
I-47	A	I-148	C	I-241	A
I-48	A	I-149	C	I-242	A
I-49	A	I-150	B	I-243	A
I-50	B	I-151	B	I-244	A
I-51	A	I-152	B	I-245	B
I-52	A	I-153	C	I-246	B
I-53	B	I-154	B	I-247	A
I-54	B	I-155	B	I-248	A
I-55	A	I-156	B	I-249	B

I-56	B	I-157	B	I-250	B
I-57	A	I-158	B	I-251	B
I-58	C	I-159	B	I-252	A
I-59	A	I-160	C	I-253	B
I-60	A	I-161	B	I-254	B
I-61	C	I-162	B	I-255	B
I-62	B	I-163	B	I-256	A
I-63	B	I-164	B	I-257	A
I-64	B	I-165	B	I-258	A
I-65	A	I-166	B	I-259	A
I-66	B	I-167	B	I-260	A
I-67	B	I-168	B	I-261	A
I-68	B	I-169	B	I-262	A
I-69	B	I-170	B	I-263	A
I-70	B	I-171	A	I-264	A
I-71	C	I-172	B	I-265	A
I-72	C	I-173	B	I-266	A
I-73	B	I-174	A	I-267	A
I-74	A	I-175	B	I-268	A
I-75	B	I-176	B	I-269	B
I-76	C	I-177	A	I-270	A
I-77	B	I-178	B	I-271	A
I-78	B	I-179	B	I-272	A
I-79	B	I-180	A	I-273	A
I-80	B	I-181	C	I-274	A
I-81	B	I-182	B	I-275	A
I-82	B	I-183	C	I-276	B
I-83	C	I-184	B	I-277	B
I-84	C	I-185	B	I-278	A
I-85	B	I-186	C	I-279	A
I-86	C	I-187	C	I-280	A
I-87	A	I-188	C	I-281	A
I-88	C	I-189	C	I-282	A

I-89	C	I-190	A	I-283	A
I-90	C	I-191	B	I-284	C
I-93	B	I-192	B	I-285	C
I-94	A	I-193	C	I-286	C
I-96	A	I-194	C	I-287	C
				I-288	C
I-309	A	I-310	A	I-320	A
I-321	A	I-322	A	I-323	A
I-324	A	I-325	A	I-326	A
I-327	A	I-329	A	I-330	A
I-331	A	I-332	A	I-333	A

Пример 6. Синтез соединений I-289 – I-319

Схема 1: Путь для соединений a, b, c, 530

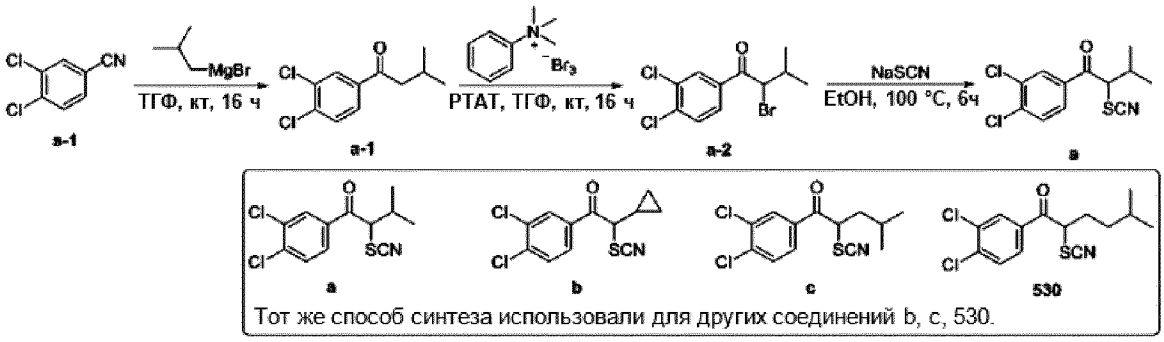


Схема 2: Путь для соединения 595

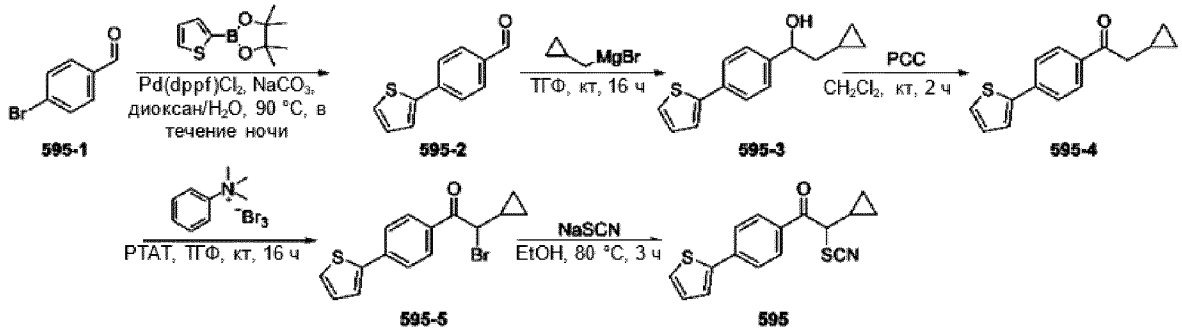


Схема 3: Путь для соединений 604, 661, 664, 667, 671, 672

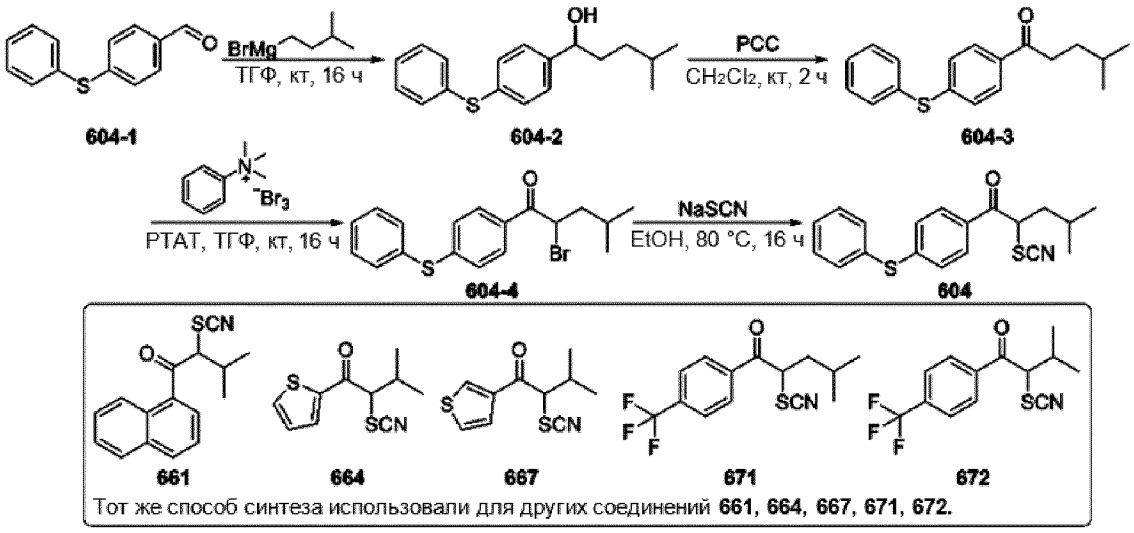


Схема 4: Путь для соединения 611

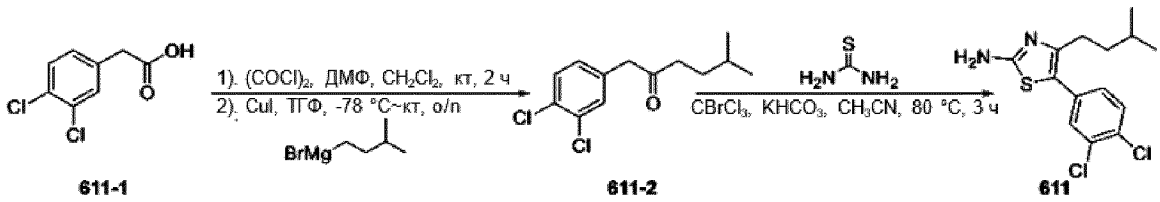
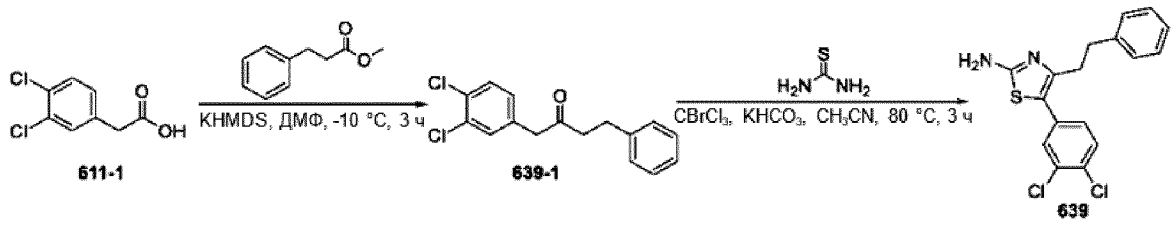


Схема 5: Путь для соединения 639



5

Схема 6: Путь для соединения 634

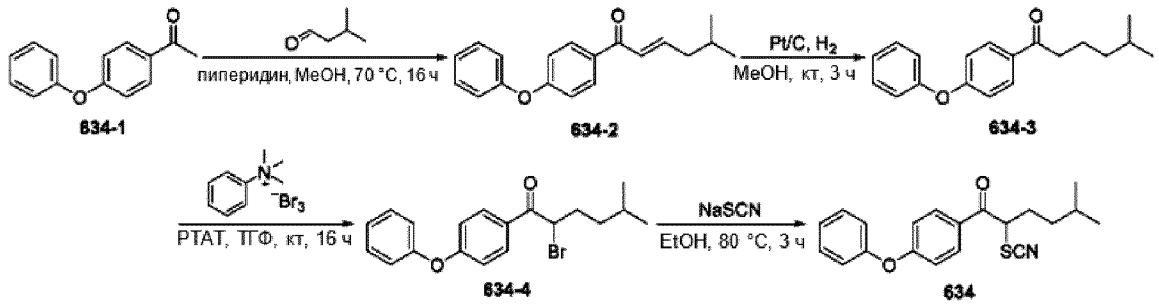


Схема 7: Путь для соединения 640

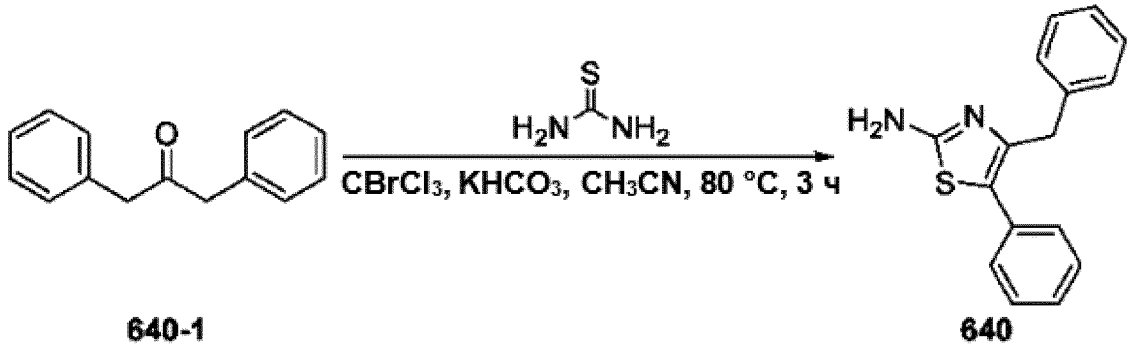


Схема 8: Путь для соединений 662, 669, 675, 596

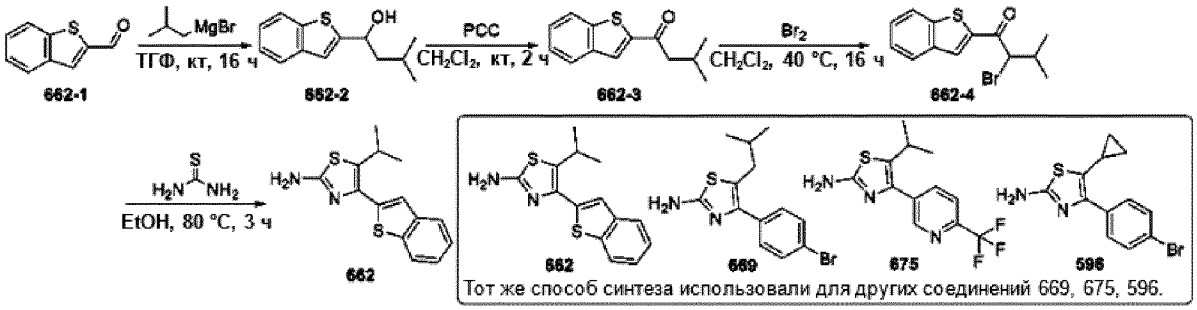


Схема 9: Путь для соединения 663

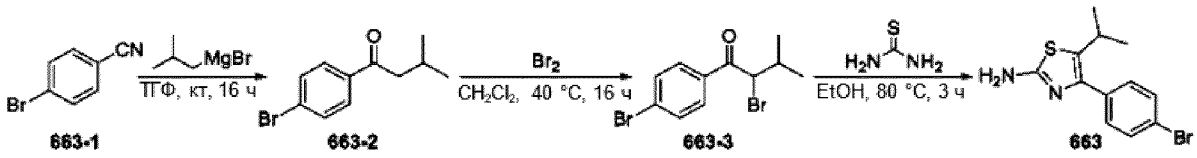


Схема 10: Путь для соединения 613

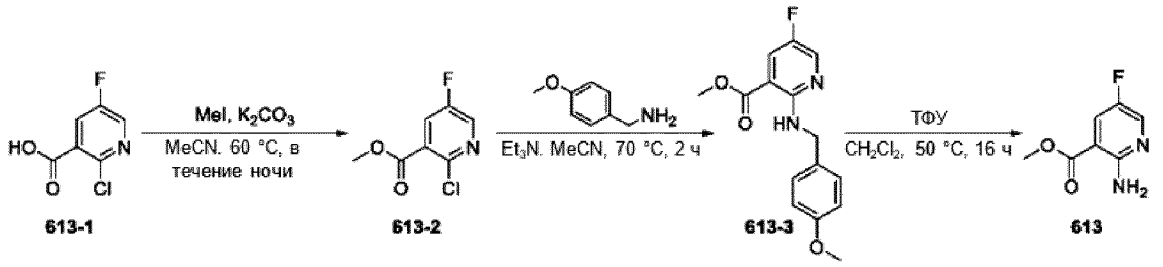


Схема 11: Путь для соединения 614

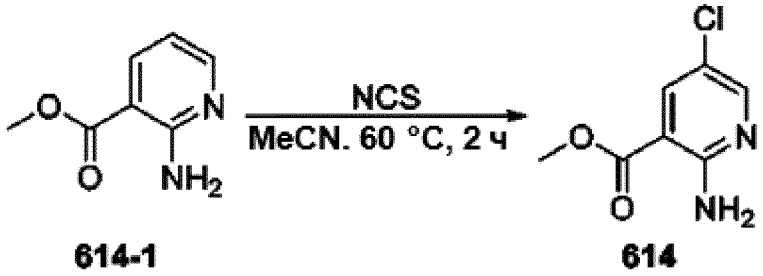


Схема 12: Путь для соединений 595-s, 596-s, 604-s, 634-s, 661-s, 664-s, 667-s, 671-s, 672-s

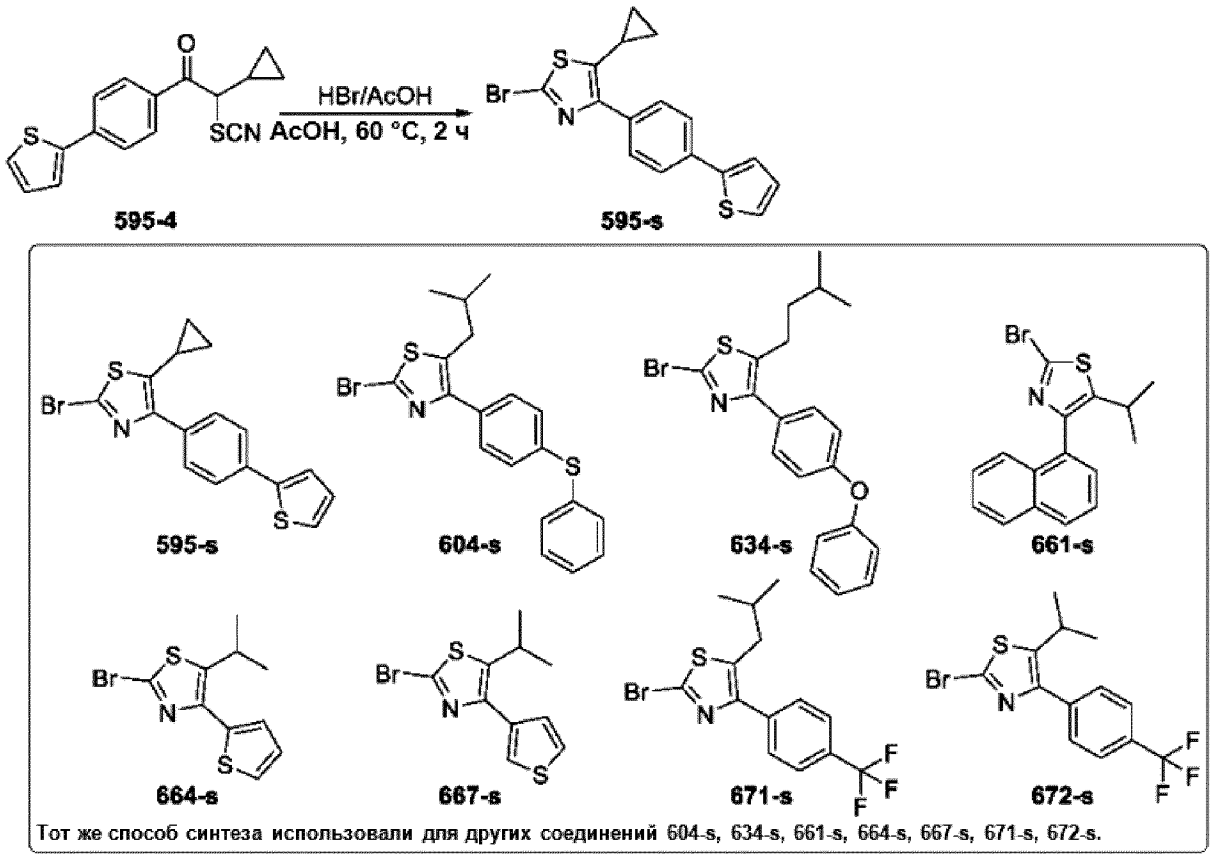


Схема 13: Путь для соединения 611-s

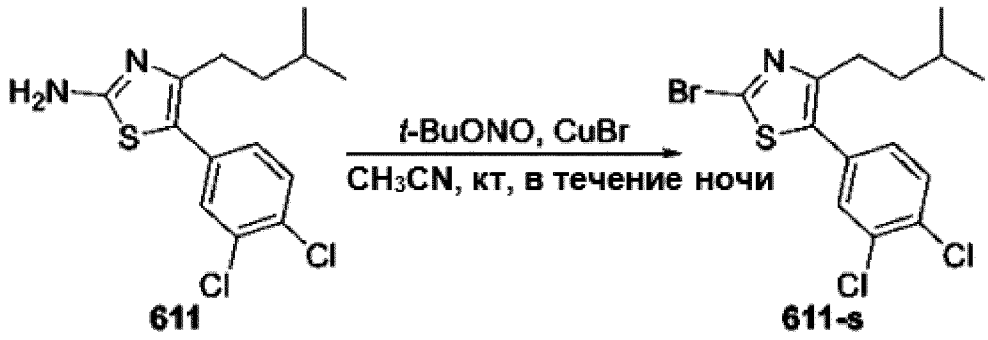


Схема 14: Путь для соединений 596-s, 663-s, 669-s

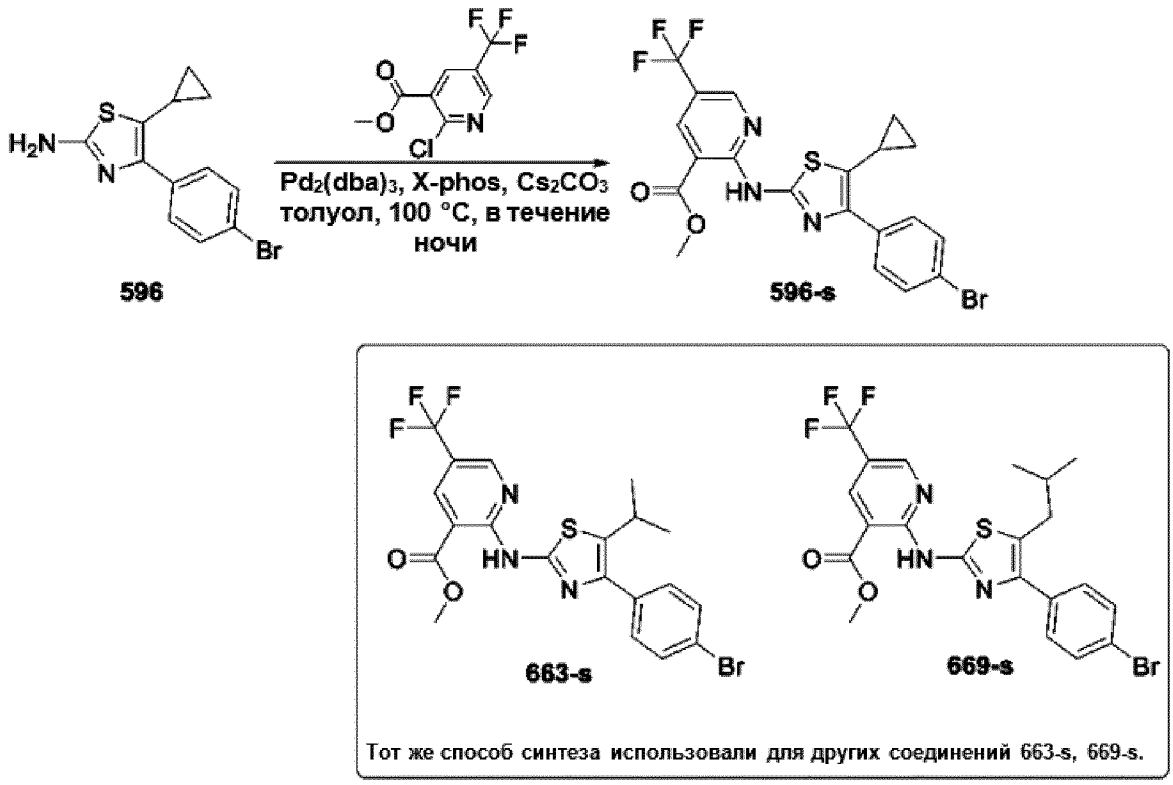


Схема 15: Путь для соединения 624-s

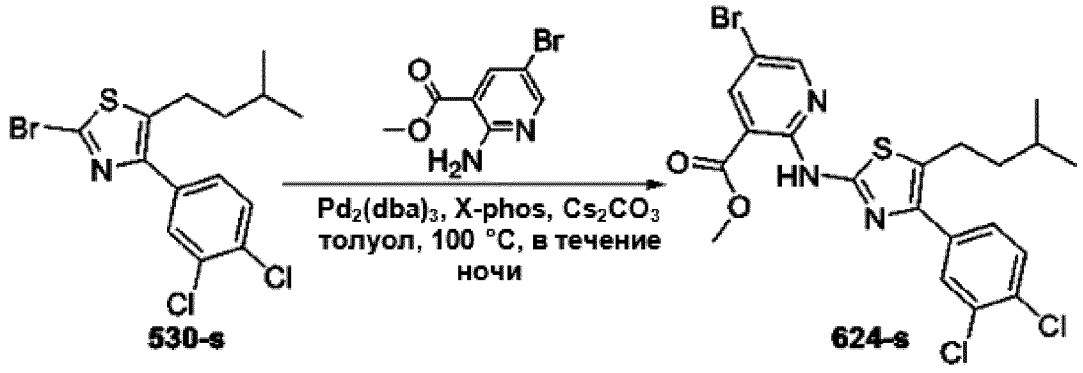


Схема 16: Путь для соединений I-289, I-294, I-298, I-301 – I-304, I-308, I-311, I-314, I-315, I-317, I-318

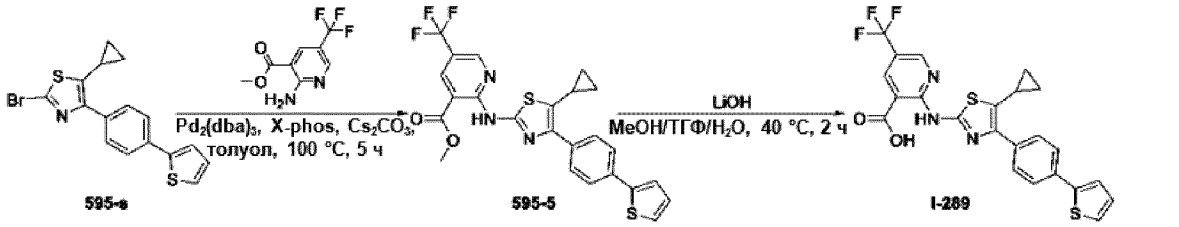
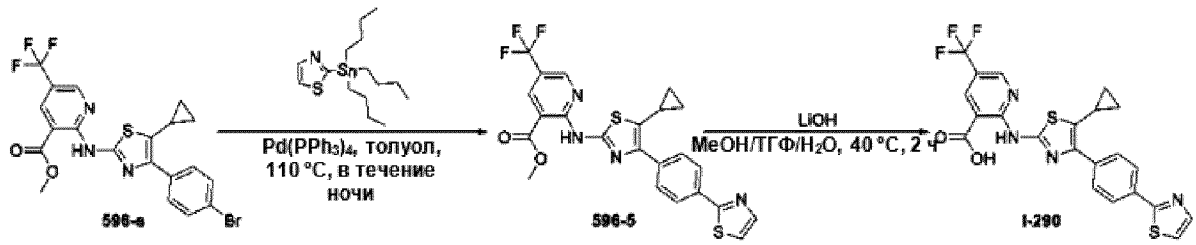


Схема 17: Путь для соединений I-290, I-299



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-299.

Схема 18: Путь для соединения I-291

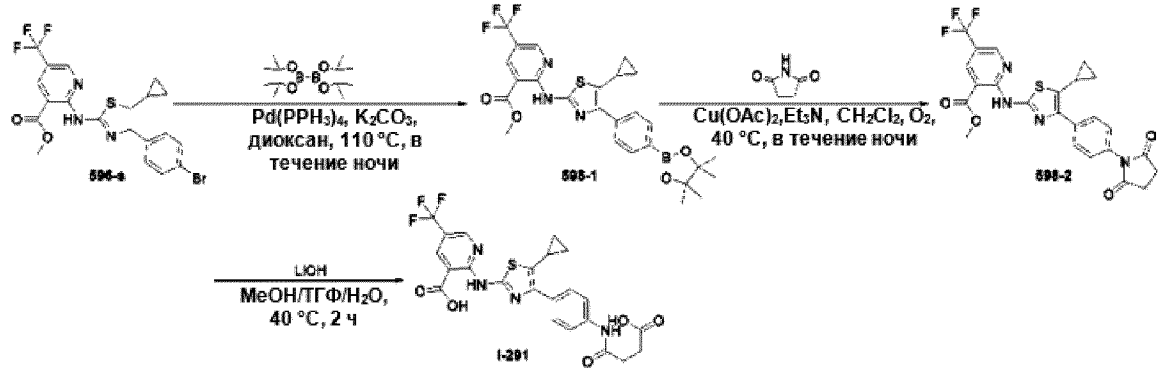
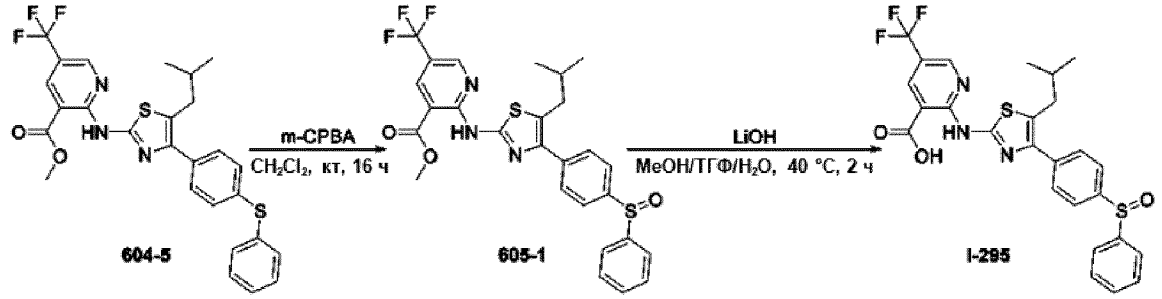


Схема 19: Путь для соединений I-295, I-296



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-296.

Схема 20: Путь для соединения I-297

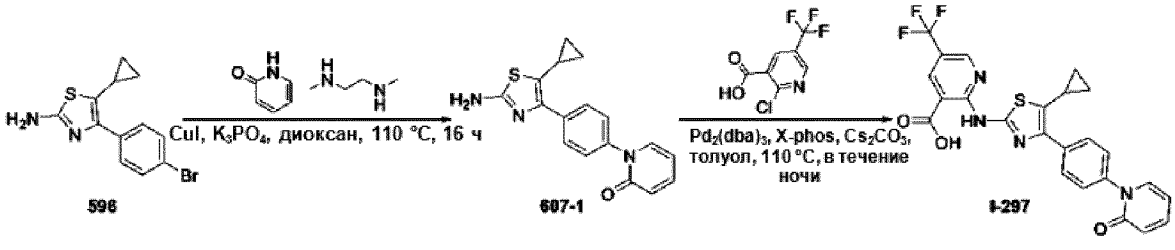


Схема 21: Путь для соединения 300

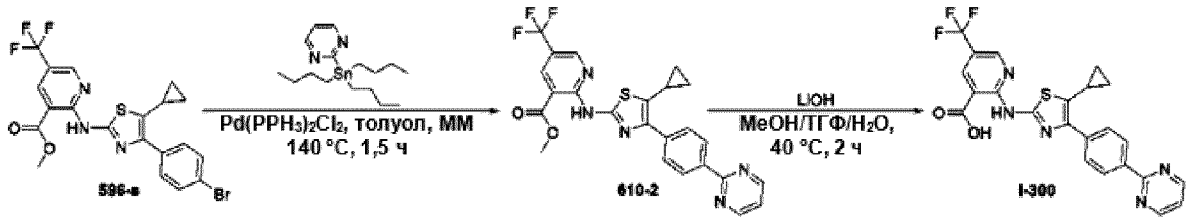


Схема 22: Путь для соединения I-312

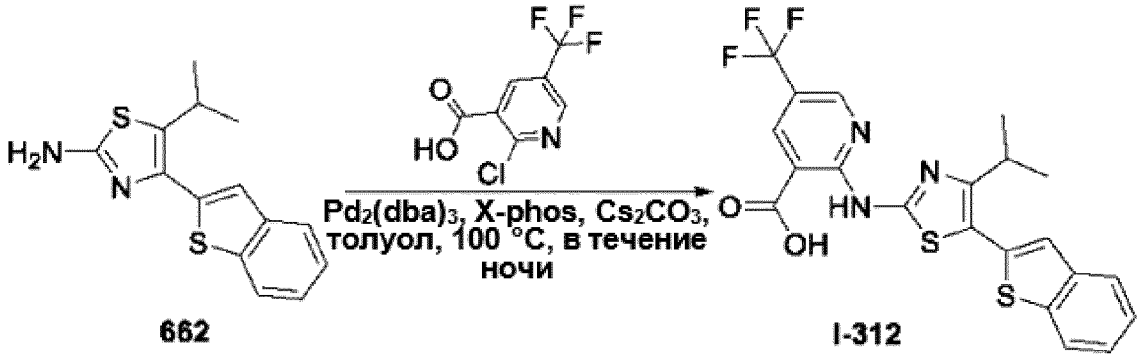
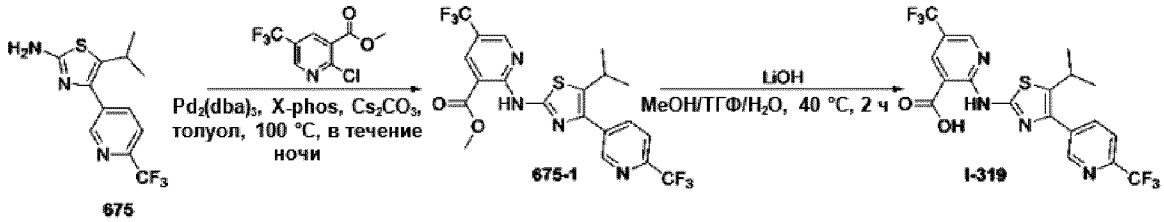
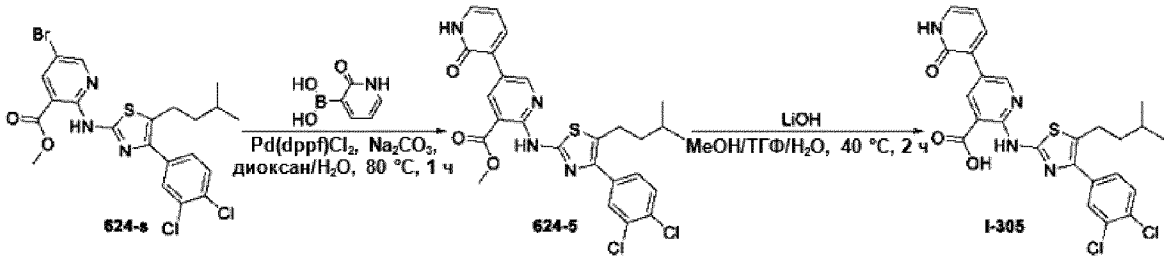


Схема 23: Путь для соединений I-309, I-310, I-319



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-309, I-310

Схема 24: Путь для соединений I-305 – I-307, I-313, I-316



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-306, I-307, I-313, I-316

[00630] Общая информация. Все испарения проводились *в вакууме* на роторном испарителе. Аналитические образцы сушили *в вакууме* (1–5 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах с силикагелем, пятна визуализировали с применением УФ-света (214 и 254 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля

(200–300 меш). Системы растворителей представлены в виде смесей по объему. Все спектры ЯМР были записаны на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги 1H указаны в значениях δ в миллионных долях с дейтерированным растворителем в качестве внутреннего стандарта. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширенный, м = мультиплет), константа взаимодействия (Гц), интегрирование.

[00631] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серий 6110 или 6120 с ионизацией электрораспылением, и, если не указано иное, общие условия ЖХ-МС были следующими:

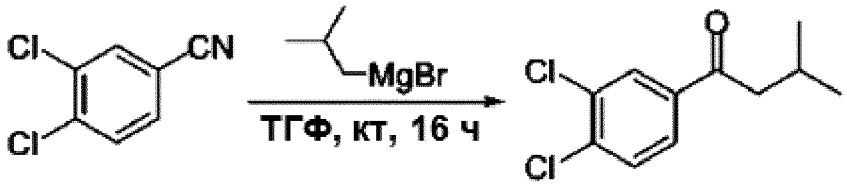
[00632] **Способ A** (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 3,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,8 мин, затем в этих условиях в течение 0,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,01 мин).

[00633] **Способ B** (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40°C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05 % ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,05 мин и в этих условиях в течение 0,7 мин.).

[00634] **Способ C** (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,7 мин.)

[00635] **Способ D** (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 45 °C; скорость потока: 2,3 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,75 мин, затем в этих условиях в течение 0,8 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,1 мин.)

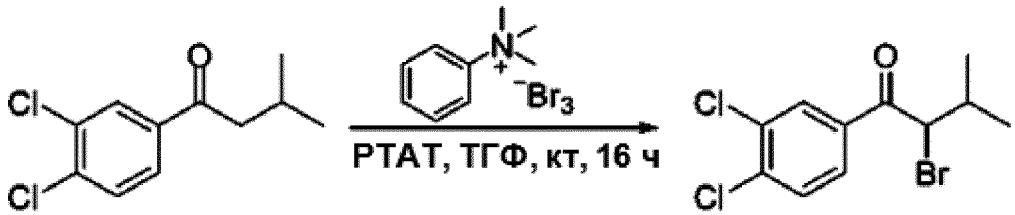
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (a-1)



s-1 **a-1**

[00636] К раствору **s-1** (10,0 г, 58,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 87,1 мл, 87,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 500 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (100 мл) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **a-1** (7,50 г, выход 55,8%) в виде масла желтого цвета.

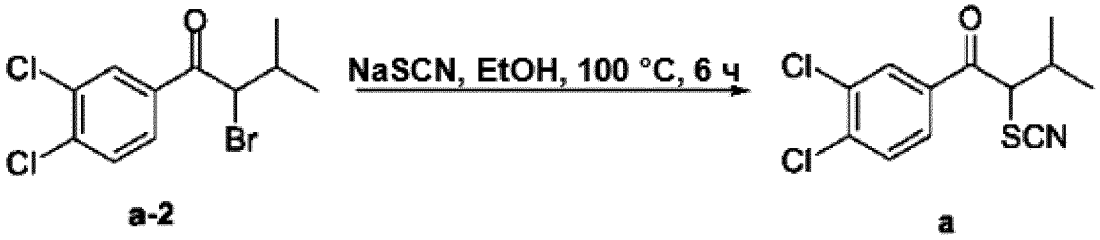
<u>Синтез 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (a-2)</u>



a-1 **a-2**

[00637] Смесь **a-1** (7,50 г, 32,5 ммоль) и PTAT (18,3 г, 48,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60 мл x 2) и солевым раствором (80 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **a-2** (10,1 г, выход 100%) в виде масла коричневого цвета.

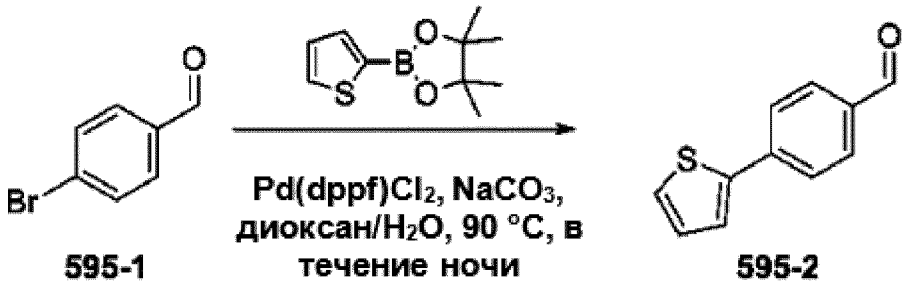
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метил-2-тиоцианатобутан-1-она (**a**)



a-2 a

[00638] Смесь **a-2** (10,1 г, 32,5 ммоль) и NaSCN (5,26 г, 64,9 ммоль) в EtOH (100,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **a** (5,32 г, выход 57,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

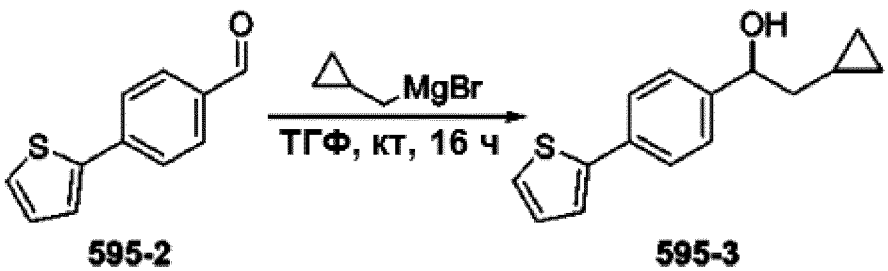
Синтез 4-(тиофен-2-ил)бензальдегида (595-2)



595-1 595-2

[00639] Смесь **595-1** (1,50 г, 8,11 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,04 г, 9,73 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (593 мг, 0,811 ммоль) и Na_2CO_3 (1,72 г, 16,2 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 10/1, 22,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **595-2** (1,70 г, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-циклопропил-1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)этанола (595-3)

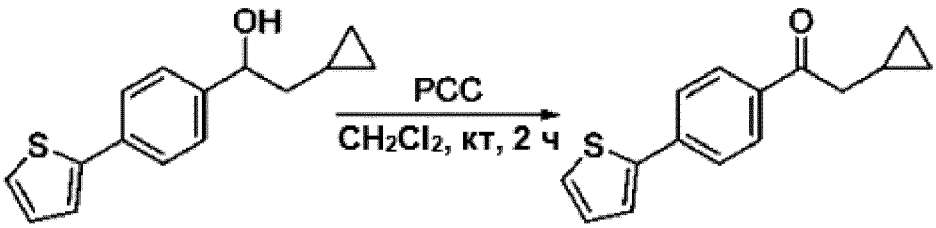


595-2 595-3

[00640] К раствору **595-2** (1,70 г, 9,03 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли

(циклопропилметил)магния бромид (1,0 М в ТГФ, 13,5 мл, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **595-3** (1,50 г, выход 68,0%) в виде масла желтого цвета.

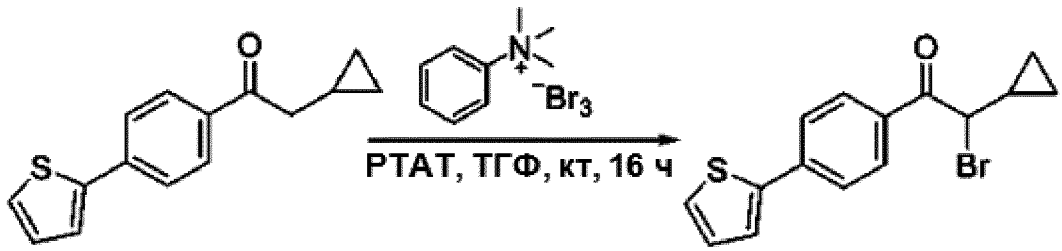
Синтез 2-циклопропил-1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)этанона (595-4)



595-3 **595-4**

[00641] К раствору **595-3** (1,50 г, 6,14 ммоль) в CH_2Cl_2 (20,0 мл) добавляли PCC (2,65 г, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **595-4** (1,35 г, выход 90,7%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез 2-бром-2-циклопропил-1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)этанона (595-5)

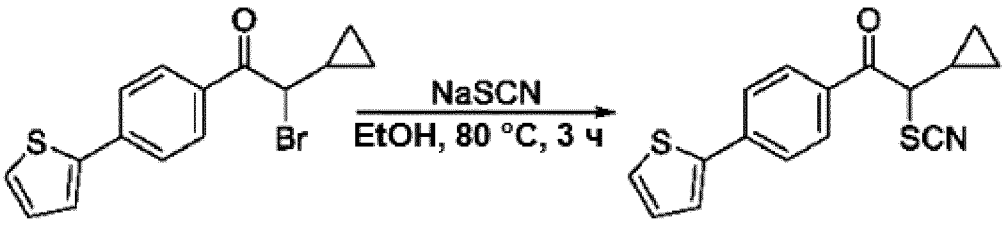


595-4 **595-5**

[00642] Смесь **595-4** (1,35 г, 5,57 ммоль) и PTAT (3,13 г, 8,36 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (30,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали

непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **595-5** (1,90 г, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

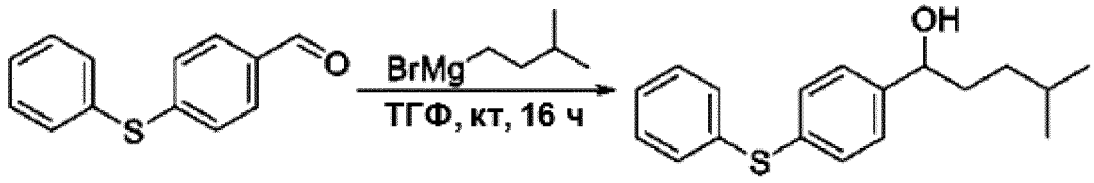
Синтез 2-циклопропил-2-тиоцианато-1-(4-(тиофен-2-ил)фенил)этанона (595)



595-5 **595**

[00643] Смесь **595-5** (1,90 г, 5,91 ммоль) и NaSCN (959 мг, 11,8 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **595** (1,50 г, выход 84,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

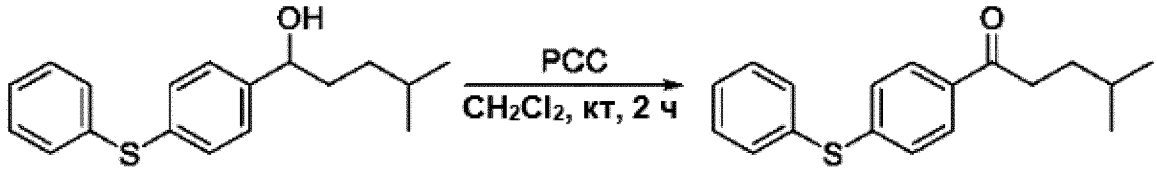
Синтез 4-метил-1-(4-(фенилтио)фенил)пентан-1-ола (604-2)



604-1 **604-2**

[00644] К раствору **604-1** (5,0 г, 23,3 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли изопентилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 35,0 мл, 35,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **604-2** (3,80 г, выход 56,9%) в виде бесцветного масла.

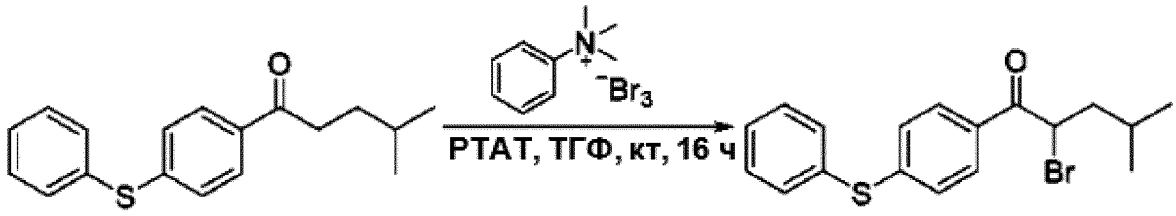
Синтез 4-метил-1-(4-(фенилтио)фенил)пентан-1-она (604-3)



604-2 **604-3**

[00645] К раствору **604-2** (3,80 г, 13,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) добавляли PCC (5,72 г, 26,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **604-3** (2,50 г, выход 66,3%) в виде масла желтого цвета.

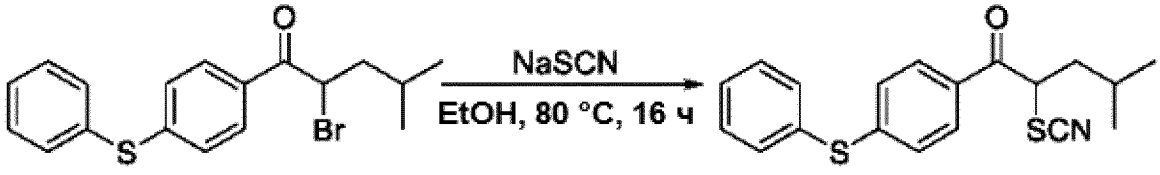
Синтез 2-бром-4-метил-1-(4-(фенилтио)фенил)пентан-1-она (604-4)



604-3 **604-4**

[00646] Смесь **604-3** (2,50 г, 8,79 ммоль) и PTAT (4,94 г, 13,2 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (30,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **604-4** (2,20 г, выход 68,9%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 4-метил-1-(4-(фенилтио)фенил)-2-тиоцианатопентан-1-она (604)

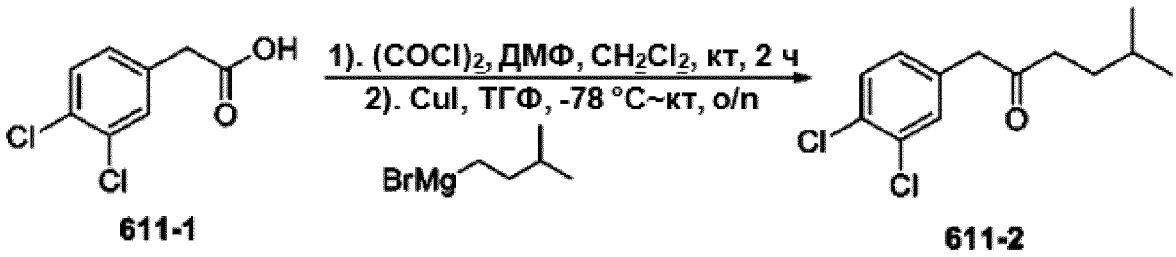


604-4 **604**

[00647] Смесь **604-4** (2,20 г, 6,06 ммоль) и NaSCN (982 мг, 12,1 ммоль) в EtOH (15,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь

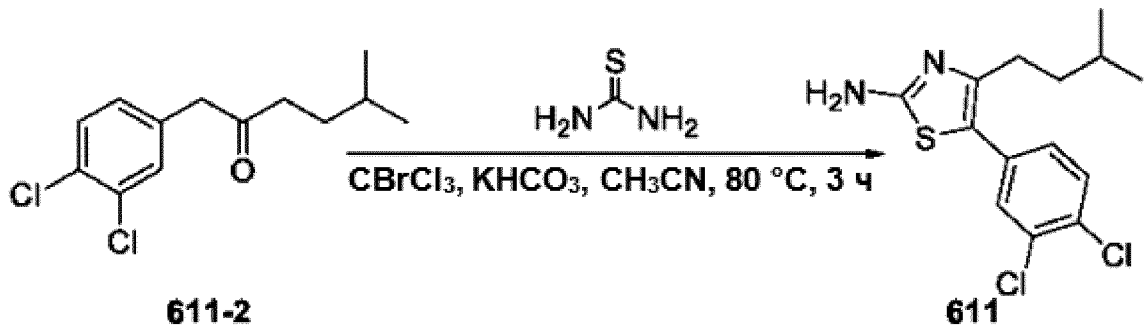
концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **604** (1,40 г, выход 67,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-5-метилгексан-2-она (611-2)



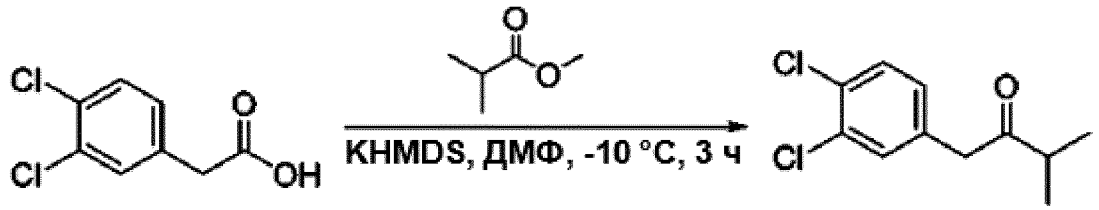
[00648] К раствору **611-1** (5,0 г, 24,4 ммоль) и $(COCl)_2$ (3,40 г, 26,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (20,0 мл) добавляли ДМФ (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и растворяли в THF (20,0 мл). Раствор добавляли к смеси изопентилмагнийбромида (1,0 М в ТГФ, 36,6 мл, 36,6 ммоль) и CuI (697 мг, 3,66 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 80,0 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **611-2** (2,70 г, выход 42,7%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 5-(3,4-дихлорфенил)-4-изопентилтиазол-2-амина (611)



[00649] Смесь **611-2** (2,70 г, 10,4 ммоль), тиомочевины (1,59 г, 20,8 ммоль), $CBrCl_3$ (2,0 мл) и $KHCO_3$ (2,09 г, 20,8 ммоль) в CH_3CN (15,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **611** (1,70 г, выход 51,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

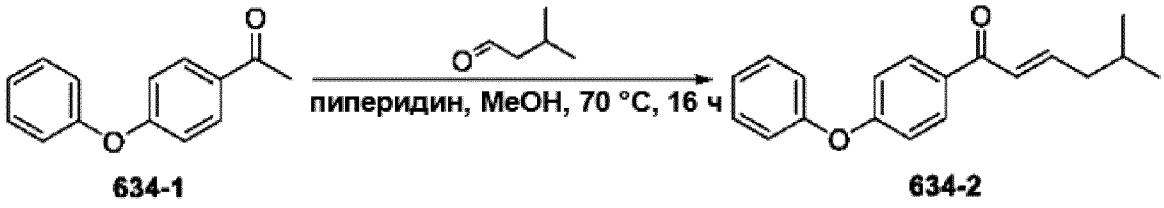
Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-2-она (615-1)



611-1 **615-1**

[00650] К раствору **611-1** (1,30 г, 6,34 ммоль) и метилизобутирата (648 мг, 6,34 ммоль) в ДМФ (12,0 мл) добавляли KHDMS (1,0 М в ТГФ, 25,0 мл) при -10 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь гасили водн. NH_4Cl (насыщ., 80,0 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2), и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **615-1** (900 мг, выход 61,4%) в виде масла желтого цвета.

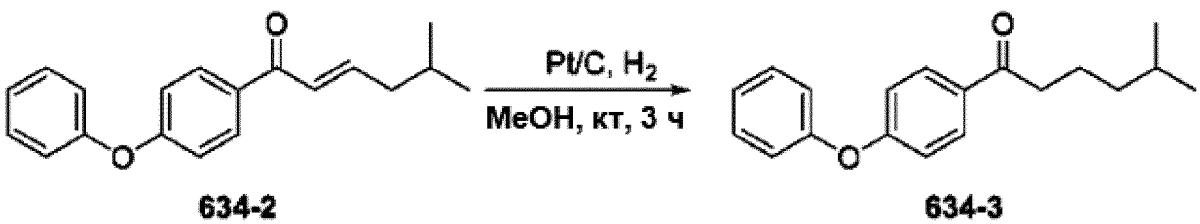
Синтез (*E*)-5-метил-1-(4-феноксифенил)гекс-2-ен-1-она (634-2)



634-1 **634-2**

[00651] Смесь **634-1** (5,0 г, 26,5 ммоль), 3-метилбутаналя(5,0 мл) и пиперидина (0,5 мл) в MeOH (20,0 мл) перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **634-2** (1,20 г 18,2%) в виде масла желтого цвета.

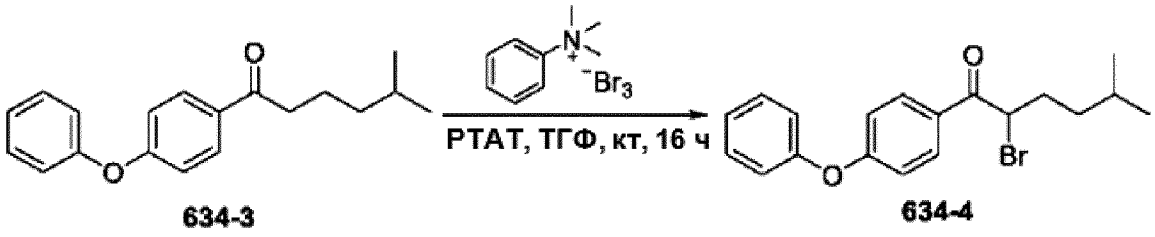
Синтез 5-метил-1-(4-феноксифенил)гексан-1-она (634-3)



634-2 **634-3**

[00652] Смесь **634-2** (1,20 г, 4,28 ммоль) и Pt/C (120 мг) в MeOH (30,0 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **634-3** (0,85 г, выход 70,3%) в виде бесцветного масла.

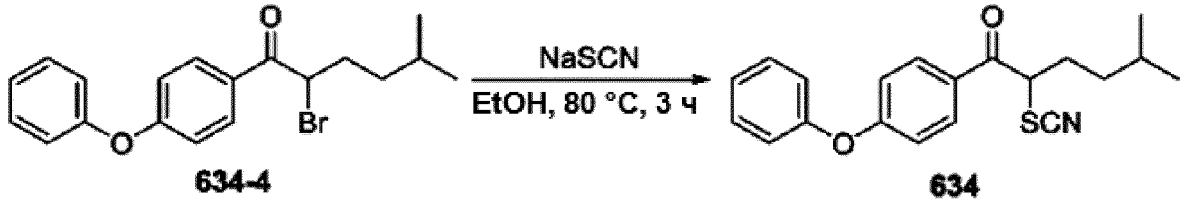
Синтез 2-бром-5-метил-1-(4-феноксифенил)гексан-1-она (634-4)



634-3 634-4

[00653] Смесь **634-3** (0,85 г, 3,01 ммоль) и PTAT (1,69 г, 4,52 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **634-4** (1,20 г, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

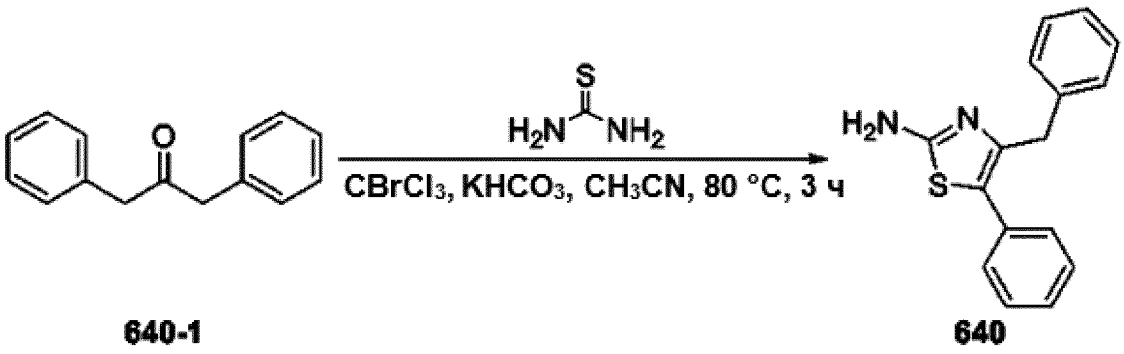
Синтез 5-метил-1-(4-феноксифенил)-2-тиоцианатогексан-1-она (634)



634-4 634

[00654] Смесь **634-4** (1,20 г, 3,32 ммоль) и NaSCN (539 мг, 6,64 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **634** (800 мг, выход 71,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

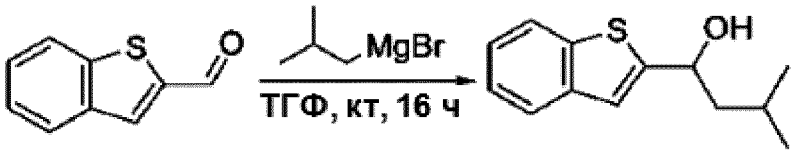
Синтез 4-бензил-5-фенилтиазол-2-амина (640)



640-1 **640**

[00655] Смесь **640-1** (900 мг, 3,89 ммоль), тиомочевины (593 мг, 7,79 ммоль), $CBrCl_3$ (1,50 мл) и $KHCO_3$ (780 мг, 7,79 ммоль) в CH_3CN (10,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **640** (500 мг, выход 44,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

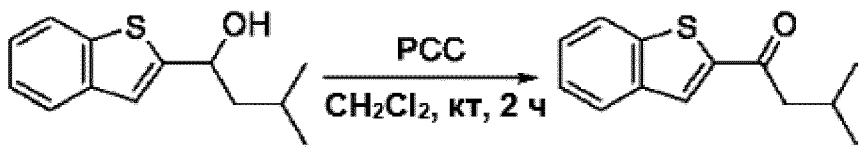
Синтез 1-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)-3-метилбутан-1-ола (662-2)



662-1 **662-2**

[00656] К раствору **662-1** (2,0 г, 12,3 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 18,5 мл, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **662-2** (1,60 г, выход 58,9%) в твердого вещества желтого цвета.

Синтез 1-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)-3-метилбутан-1-она (**662-3**)

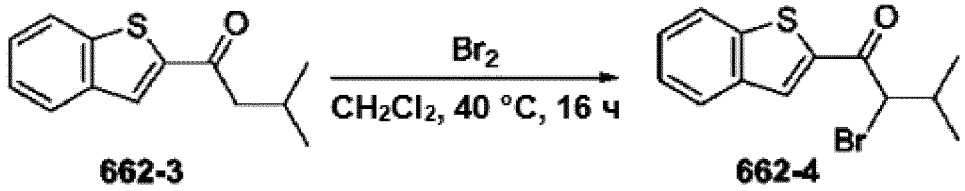


662-2 **662-3**

[00657] К раствору **662-2** (1,60 г, 7,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (50,0 мл) добавляли PCC (3,13 г,

14,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **662-3** (1,40 г, выход 88,3%) в виде масла желтого цвета.

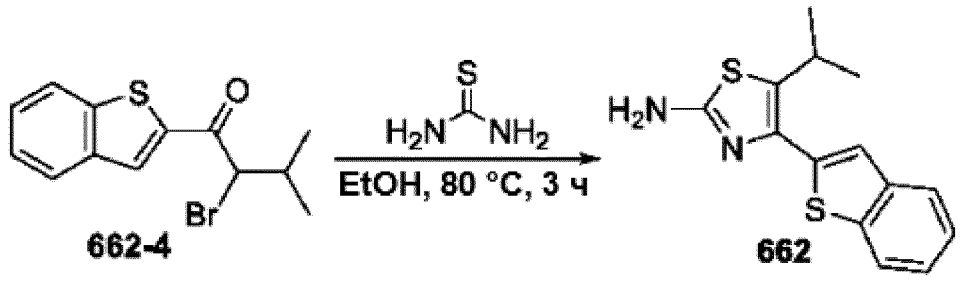
Синтез 1-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)-2-бром-3-метилбутан-1-она (**662-4**)



662-3 662-4

[00658] Смесь **662-3** (1,40 г, 6,41 ммоль) и Br_2 (1,13 г, 7,05 ммоль) в CH_2Cl_2 (50,0 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60,0 мл x 2) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **662-4** (1,50 г, выход 78,7%) в виде масла коричневого цвета.

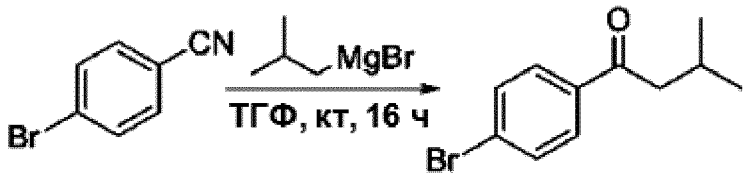
Синтез 4-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)-5-изопропилтиазол-2-амина (**662**)



662-4 662

[00659] Смесь **662-4** (1,50 г, 5,05 ммоль) и тиомочевины (768 мг, 10,1 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **662** (500 мг, выход 36,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

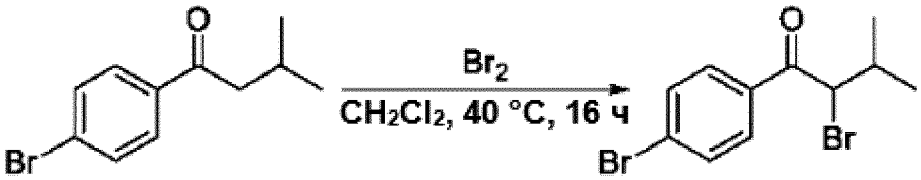
Синтез 1-(4-бромфенил)-3-метилбутан-1-она (**663-2**)



663-1 **663-2**

[00660] К раствору **663-1** (5,0 г, 27,5 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 41,2 мл, 41,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 80,0 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **663-2** (2,0 г, выход 30,2%) в виде масла желтого цвета.

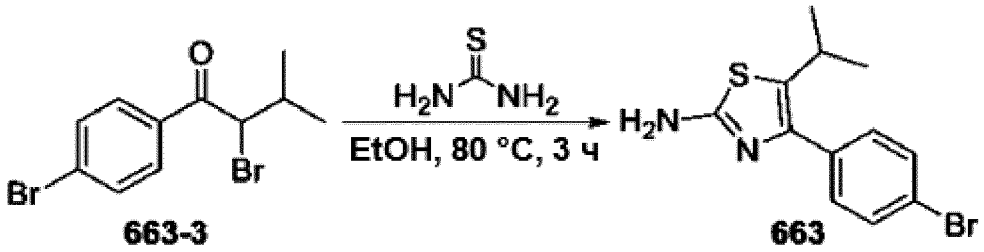
Синтез 2-бром-1-(4-бромфенил)-3-метилбутан-1-она (**663-3**)



663-2 **663-3**

[00661] Смесь **663-2** (2,0 г, 8,29 ммоль) и Br_2 (1,64 г, 9,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (60,0 мл x 2) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **663-3** (2,0 г, выход 75,3%) в виде масла коричневого цвета.

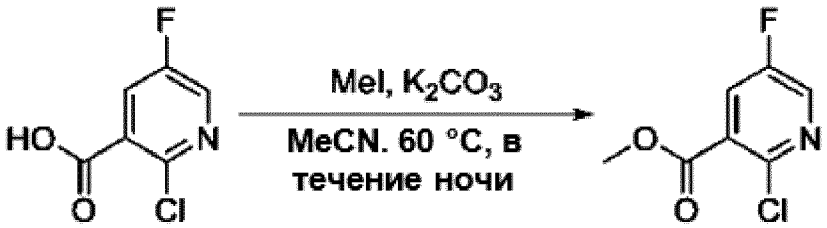
Синтез 4-(4-бромфенил)-5-изопропилтиазол-2-амина (**663**)



663-3 663

[00662] Смесь **663-3** (2,0 г, 6,25 ммоль) и тиомочевины (951 мг, 12,5 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **663** (1,50 г, выход 80,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

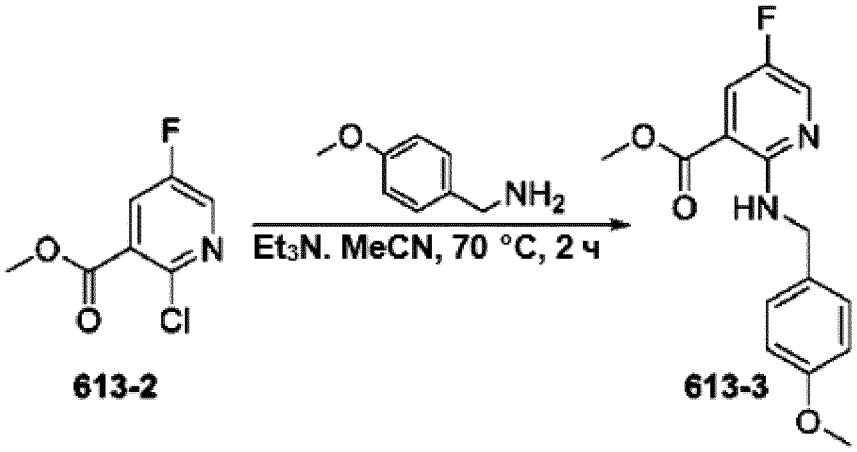
Синтез метил 2-хлор-5-фторникотината (**613-2**)



613-1 613-2

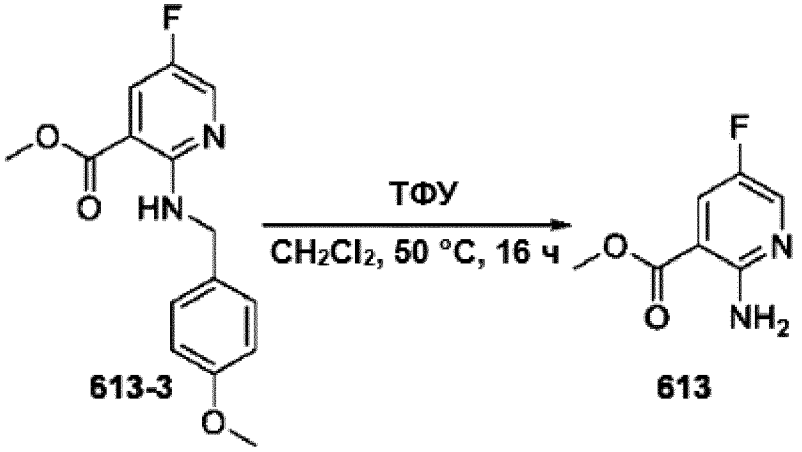
[00663] Смесь **613-1** (500 мг, 2,85 ммоль), CH_3I (606 мг, 4,27 ммоль) и K_2CO_3 (788 мг, 5,71 ммоль) в CH_3CN (10,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **613-2** (450 мг 83,3%) в виде бесцветного масла.

Синтез метил 5-фтор-2-(4-метоксибензиламино)никотината (**613-3**)



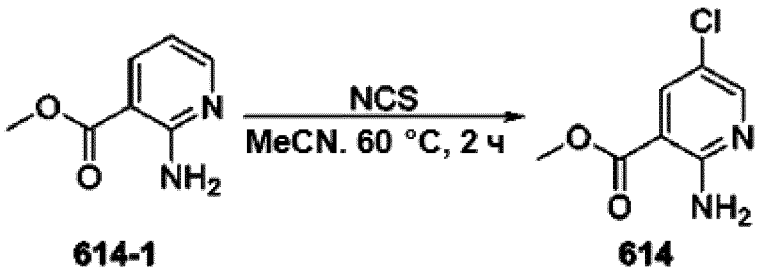
[00664] Смесь **613-2** (400 мг, 2,11 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (347 мг, 2,53 ммоль) и Et_3N (426 мг, 4,22 ммоль) в MeCN (30,0 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **613-3** (100 мг, выход 16,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез метил 2-амино-5-фторникотината (**613**)



[00665] Смесь **613-3** (100 мг, 0,344 ммоль) и TFA (2,0 мл) в CH_2Cl_2 (2,0 мл) перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **613** (75,0 мг, выход 100%) в виде твердого вещества белого цвета.

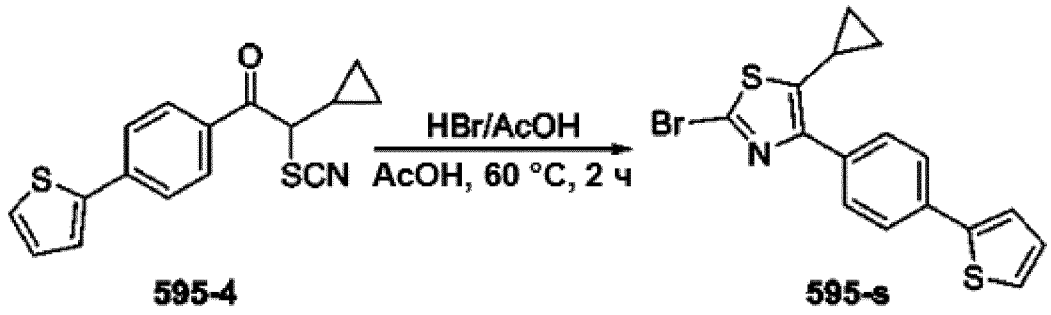
Синтез метил 2-амино-5-хлорникотината (**614**)



614-1 614

[00666] Смесь **614-1** (300 мг, 1,97 ммоль) и NCS (316 мг, 2,37 ммоль) в MeCN (10,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **614** (200 мг 54,4%) в виде бесцветного масла.

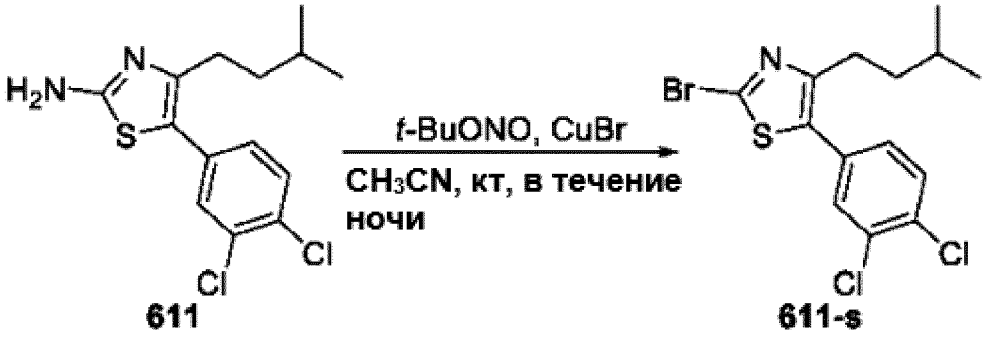
Синтез 2-бром-5-циклопропил-4-(4-(тиофен-2-ил)фенил)тиазола (**595-s**)



595-4 595-s

[00667] Смесь **595-4** (1,50 г, 5,00 ммоль) и HBr (2,0 М в AcOH, 5,0 мл) в AcOH (2,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **595-s** (600 мг 33,1%) в виде желтого масла.

Синтез 2-бром-5-(3,4-дихлорфенил)-4-изопентилтиазола (**611-s**)

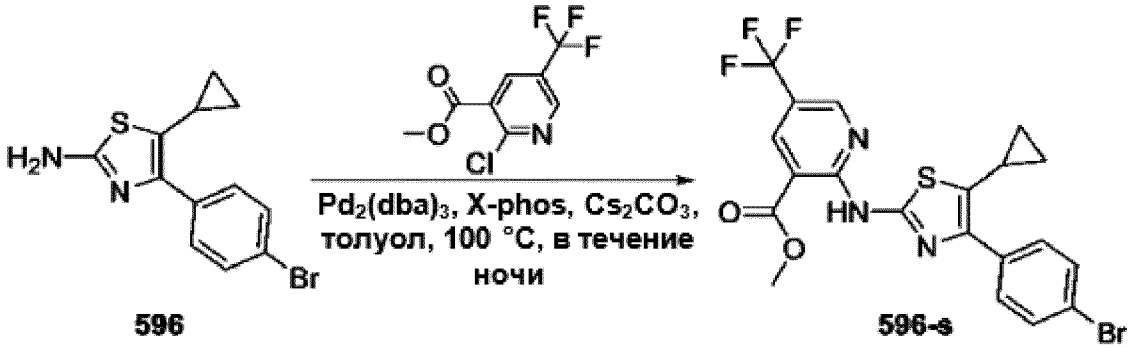


611 611-s

[00668] Смесь **611** (1,10 г, 3,49 ммоль), *t*-BuONO (720 мг, 6,98 ммоль) и CuBr (1,00 г, 6,98 ммоль) в CH_3CN (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По

завершении реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **611-s** (1,10 г, выход 83,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

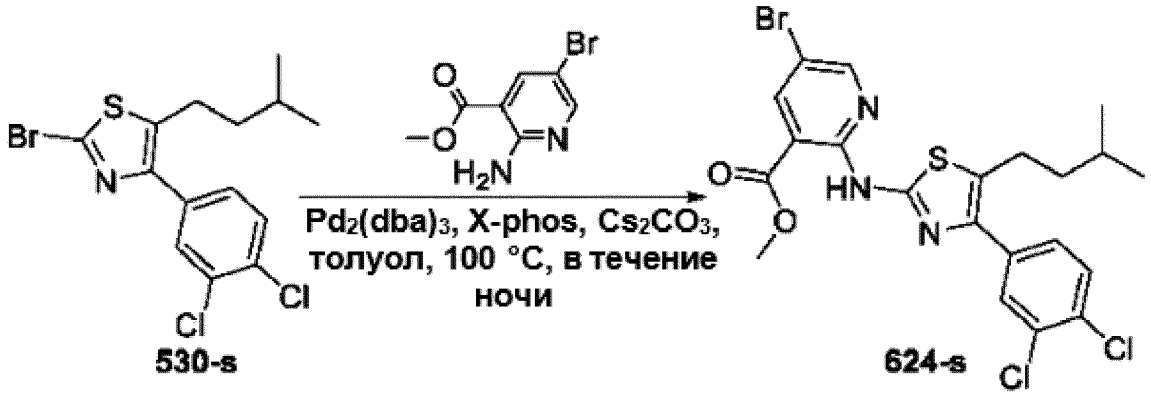
Синтез метил 2-(4-(4-бромфенил)-5-циклопропилтиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**596-s**)



596 596-s

[00669] Смесь **596** (2,0 г, 6,78 ммоль), метил 2-хлор-5-(трифторметил)никотината (1,95 г, 8,13 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (315 мг, 0,339 ммоль), X-phos (294 мг, 0,509 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,42 г, 13,6 ммоль) в толуоле (50,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением 5**96-s** (1,30 г, выход 38,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 5-бром-2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопентилтиазол-2-иламино)никотината (**624-s**)

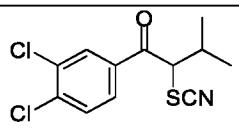
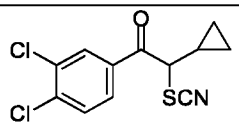
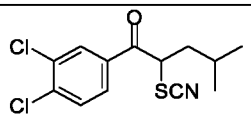
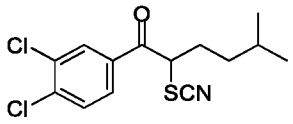
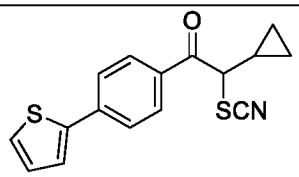
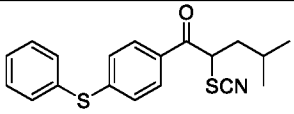
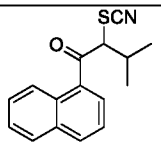
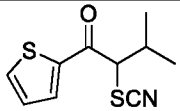
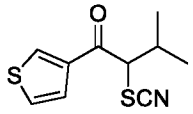
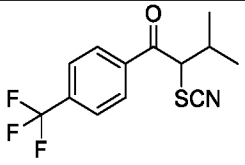


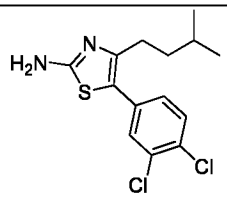
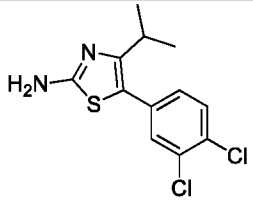
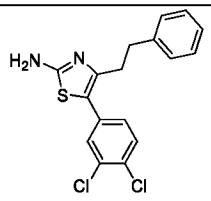
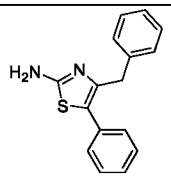
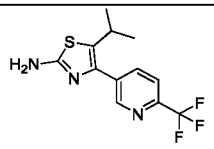
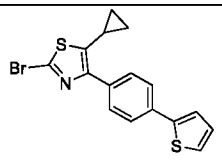
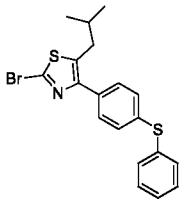
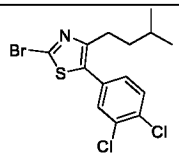
530-s 624-s

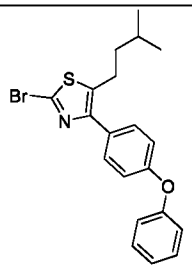
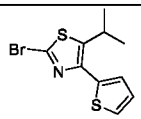
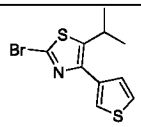
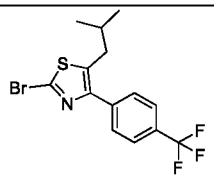
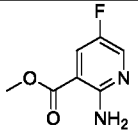
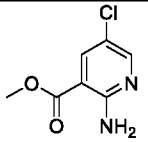
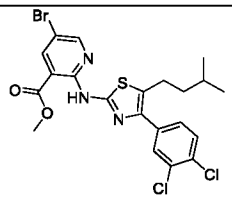
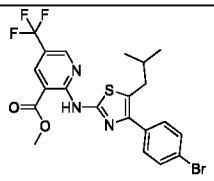
[00670] Смесь **530-s** (500 мг, 1,32 ммоль), метил 2-амино-5-бромникотината (366 мг, 1,58 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (61,4 мг, 0,066 ммоль), X-phos (57,2 мг, 0,099 ммоль) и Cs_2CO_3 (860 мг, 2,64 ммоль) в толуоле (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **624-s**

(200 мг, выход 28,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

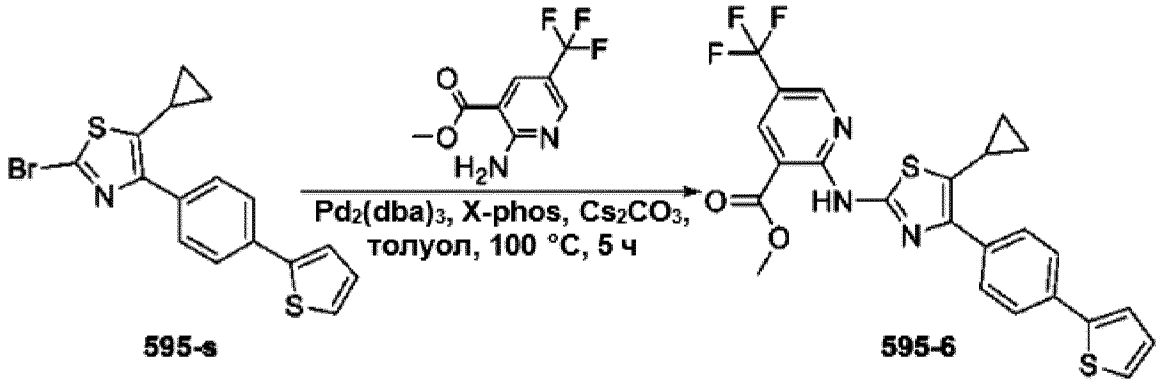
Таблица 6-1: Данные по характеристикам соединений

#	**Химическая структура**	**ЖХ-МС**
a		**Способ A,** чистота составляет 87,1%, ВУ = 0,865 мин; МС рассчит.:287,0; МС найдено: 288,1 $[M + H]^+$.
b		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,053 мин; МС рассчит.: 284,98; МС не найдено.
c		**Способ B,** чистота составляет 75,2%, ВУ = 2,480 мин; МС рассчит.:301,0; МС найдено: 324,1 $[M + Na]^+$.
530		**^{1}H NMR (400 МГц, ∂_6-DMSO)** δ: 0,88 (6H, дд, *J* = 8,4, 6,8 Гц), 1,28-1,35 (2H, м), 1,59 (1H, дт, *J* = 13,2, 6,8 Гц), 1,83-1,93 (1H, м), 2,03-2,13 (1H, м), 5,22 (1H, дд, *J* = 8,4, 5,2 Гц), 7,87 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 8,03 (1H, дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц), 8,35 (1H, д, *J* = 2,0 Гц).
595		**Способ A,** чистота составляет 53,3%, ВУ = 0,835 мин; МС рассчит.:299,0; МС найдено: 300,2 $[M + H]^+$.
604		**Способ B,** чистота составляет 89,0%, ВУ = 2,218 мин; МС рассчит.:341,1; МС найдено: 342,0 $[M + H]^+$.
661		**Способ A,** чистота составляет 80,9%, ВУ = 0,882 мин; МС рассчит.:269,0; МС найдено: 292,0 $[M + Na]^+$.
664		**Способ B,** чистота составляет 88,2%, ВУ = 1,812 мин; МС рассчит.:225,0; МС найдено: 226,1 $[M + H]^+$.
667		**Способ B,** чистота составляет 89,2%, ВУ = 1,838 мин; МС рассчит.:225,0; МС найдено: 226,1 $[M + H]^+$.
672		**Способ A,** чистота составляет 97,8%, ВУ = 0,818 мин; МС рассчит.:287,1; МС найдено: 288,1 $[M + H]^+$.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
611		**Способ A,** чистота составляет 100%, ВУ = 0,744 мин; МС рассчит.:314,0; МС найдено: 315,2 $[M + H]^+$.
615		**Способ C,** чистота составляет 85,4%, ВУ = 2,085 мин; МС рассчит.:286,0; МС найдено: 287,0 $[M + H]^+$.
639		**Способ C,** чистота составляет 92,2%, ВУ = 2,156 мин; МС рассчит.:348,0; МС найдено: 349,0 $[M + H]^+$.
640		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,888 мин; МС рассчит.:266,1; МС найдено: 267,0 $[M + H]^+$.
675		**Способ C,** чистота составляет 92,0%, ВУ = 1,860 мин; МС рассчит.:287,1; МС найдено: 288,2 $[M + H]^+$.
595-s		**Способ A,** чистота составляет 59,1%, ВУ = 0,999 мин; МС рассчит.:361,0; МС найдено: 362,0 $[M + H]^+$.
604-s		**^{1}H NMR (400 МГц, $CDCl_3$)** δ: 0,97 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 2,77 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 4,00 (3H, с), 7,10 (1H, д, *J* = 16,0 Гц), 7,31 (2H, дт, *J* = 8,4, 1,6 Гц), 7,36-7,43 (6H, м), 7,57 (2H, дд, *J* = 6,4, 2,0 Гц), 7,61-7,64 (1H, м), 7,75 (1H, д, *J* = 16,0 Гц), 8,51 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 8,77 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 11,43 (1H, с).
611-s		**Способ A,** чистота составляет 91,3%, ВУ = 1,103 мин; МС рассчит.:376,9; МС найдено: 378,0 $[M + H]^+$.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
634-s		**Способ B,** чистота составляет 93,2%, ВУ = 2,499 мин; МС рассчит.:401,0; МС найдено: 402,0 [M + H] $^{+}$.
661-s		**Способ B,** чистота составляет 74,0%, ВУ = 2,293 мин; МС рассчит.:331,0; МС найдено: 331,9 [M + H] $^{+}$.
664-s		**Способ C,** чистота составляет 93,1%, ВУ = 2,322 мин; МС рассчит.:286,9; МС найдено: 288,0 [M + H] $^{+}$.
667-s		**Способ B,** чистота составляет 86,4%, ВУ = 2,212 мин; МС рассчит.:286,9; МС найдено: 288,0 [M + H] $^{+}$.
671-s		**^{1}H NMR (400 МГц, CDCl$_3$)** δ: 0,95 (6H, д, *J* = 6,8 Гц), 1,85-1,89 (1H, м), 2,78 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,69 (4H, с).
613		**Способ A,** чистота составляет 100%, ВУ = 0,452 мин; МС рассчит.:170,1; МС найдено: 171,3 [M + H] $^{+}$.
614		**Способ B,** чистота составляет 90,0%, ВУ = 1,544 мин; МС рассчит.:186,0; МС найдено: 187,1 [M + H] $^{+}$.
625-s		**Способ D,** чистота составляет 93,1%, ВУ = 2,647 мин; МС рассчит.:527,0; МС найдено: 527,7 [M + H] $^{+}$.
669-s		**Способ A,** чистота составляет 92,1%, ВУ = 1,079 мин; МС рассчит.:513,0; МС найдено: 514,0 [M + H] $^{+}$.

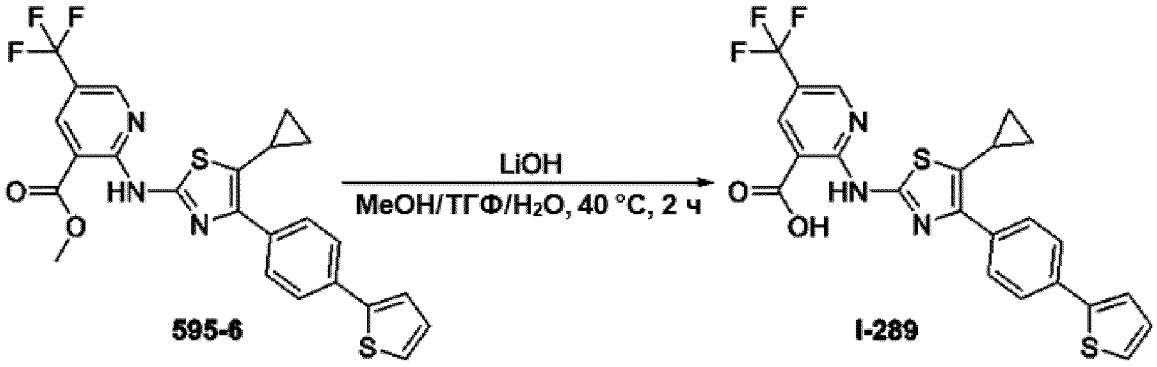
Синтез метил 2-(5-циклопропил-4-(4-(тиофен-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (595-5)



595-s 595-6

[00671] Смесь **595-s** (200 мг, 0,552 ммоль), метил 2-амино-5-(трифторметил)никотината (146 мг, 0,662 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,3 мг, 0,0552 ммоль), X-phos (47,9 мг, 0,0828 ммоль) и Cs_2CO_3 (360 мг, 1,10 ммоль) в толуоле (3,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **595-6** (150 мг, выход 54,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

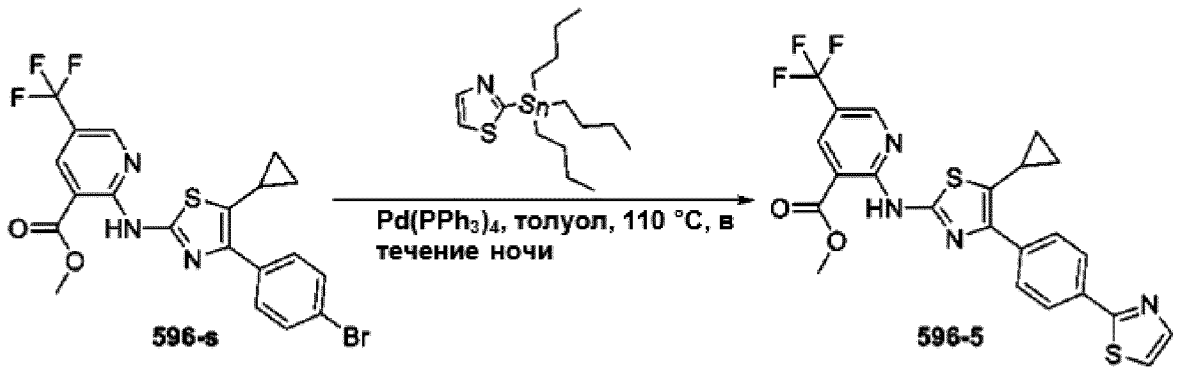
Синтез 2-(5-циклопропил-4-(4-(тиофен-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (I-289)



595-6 I-289

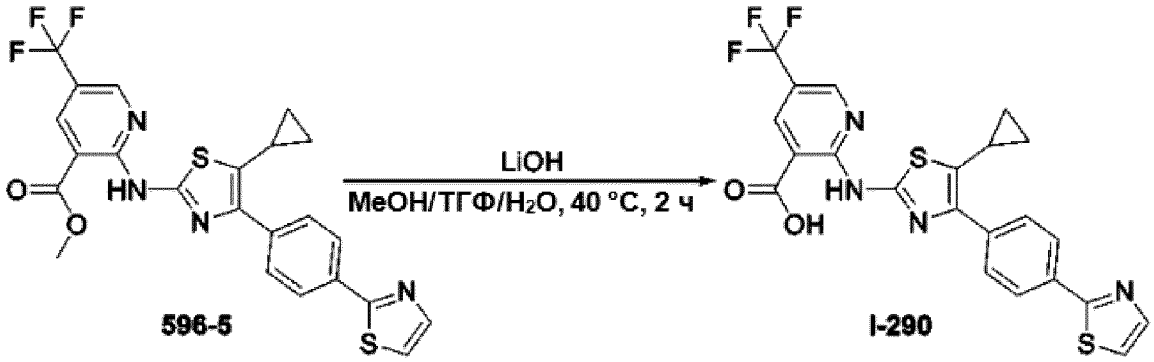
[00672] К раствору **595-6** (150 мг, 0,299 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-289** (5,0 мг, выход 3,43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(5-циклопропил-4-(4-(тиазол-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**596-5**)



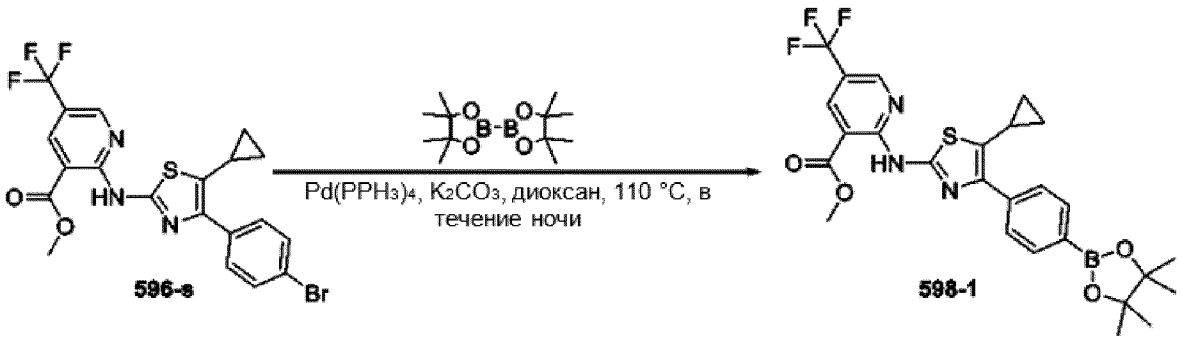
[00673] Смесь **596-s** (200 мг, 0,401 ммоль), 2-(трибутилстаннил)тиазола (300 мг, 0,803 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (46,3 мг, 0,0401 ммоль) в толуоле (3,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **596-5** (90,0 мг, выход 44,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(5-циклопропил-4-(4-(тиазол-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-290**)



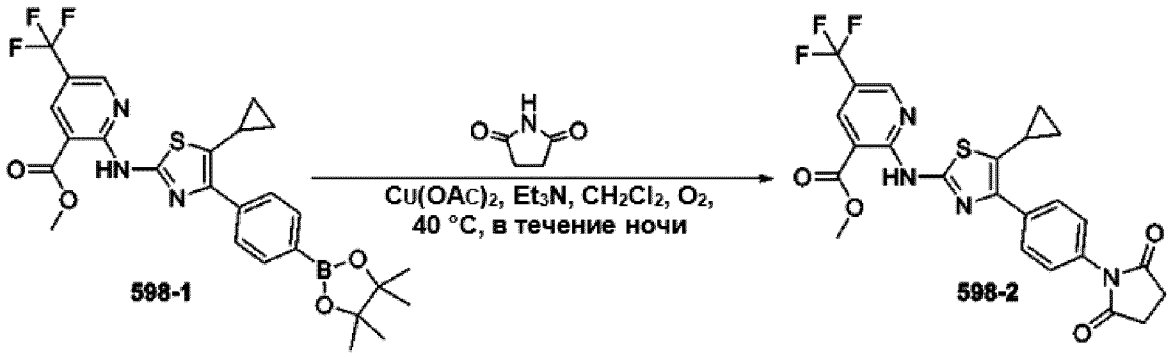
[00674] К раствору **596-5** (90,0 мг, 0,179 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-290** (12,0 мг, выход 13,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(5-циклопропил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**598-1**)



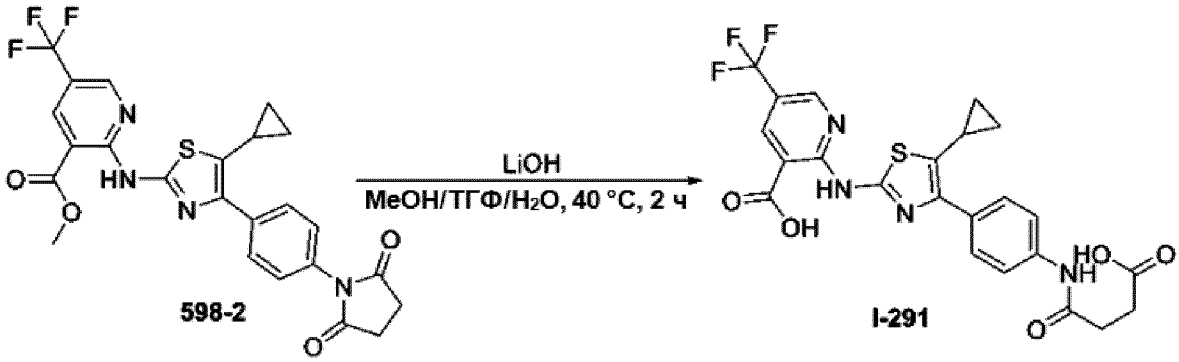
[00675] Смесь **596-s** (500 мг, 1,00 ммоль), $B_2(Pin)_2$ (382 мг, 1,51 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (116 мг, 0,10 ммоль) и K_2CO_3 (277 мг, 2,01 ммоль) в диоксане (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **598-1** (250 мг, выход 45,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(5-циклопропил-4-(4-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**598-2**)



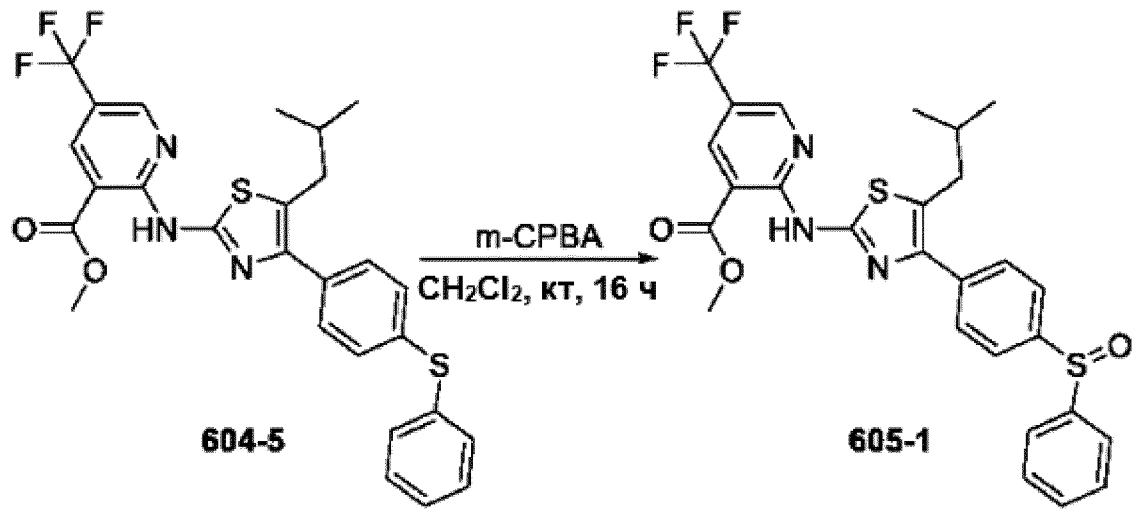
[00676] Смесь **598-1** (250 мг, 0,458 ммоль), пирролидина-2,5-диона (68,1 мг, 0,688 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (167 мг, 0,917 ммоль) и Et_3N (92,6 мг, 0,917 ммоль) в CH_2Cl_2 (10,0 мл) перемешивали в атмосфере O_2 при 40 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **598-2** (50,0 мг, выход 21,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(4-(4-(3-карбоксипропанамидо)фенил)-5-циклопропилтиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-291**)



[00677] К раствору **598-2** (50,0 мг, 0,0968 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-291** (30,0 мг, выход 59,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

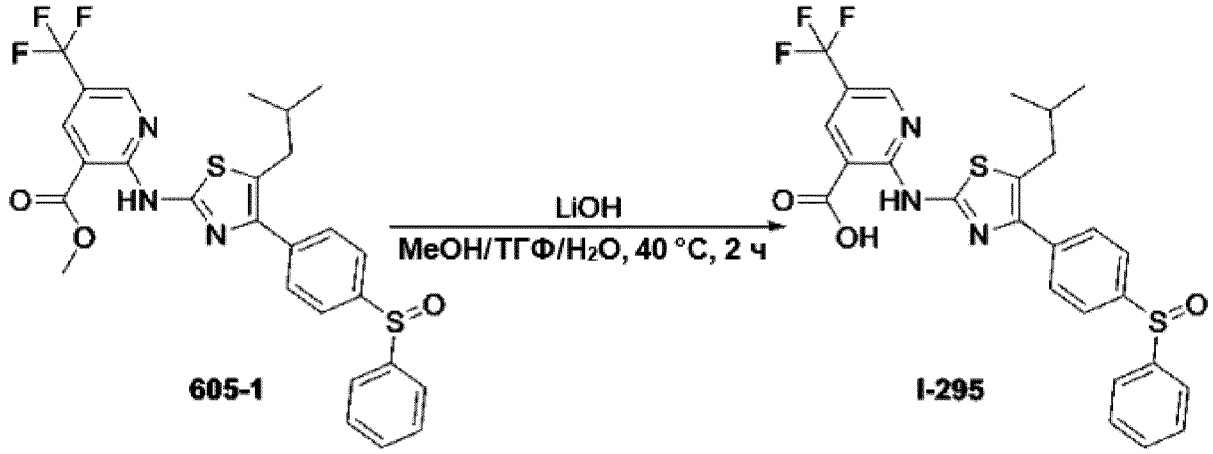
Синтез метил 2-(5-изобутил-4-(4-(фенилсульфинил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**605-1**)



[00678] К раствору **604-5** (200 мг, 0,368 ммоль) в CH_2Cl_2 (30,0 мл) добавляли m-CPBA (76,2 мг, 0,441 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь промывали H_2O (15,0 мл x 2), а органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **605-1** (100 мг, выход 48,6%) в виде

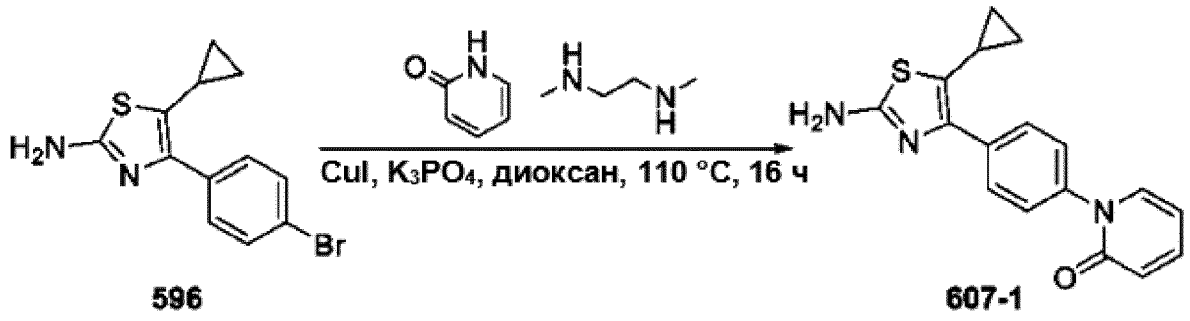
твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(5-изобутил-4-(4-(фенилсульфинил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-295**)



[00679] К раствору **605-1** (100 мг, 0,179 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-295** (35,0 мг, выход 35,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

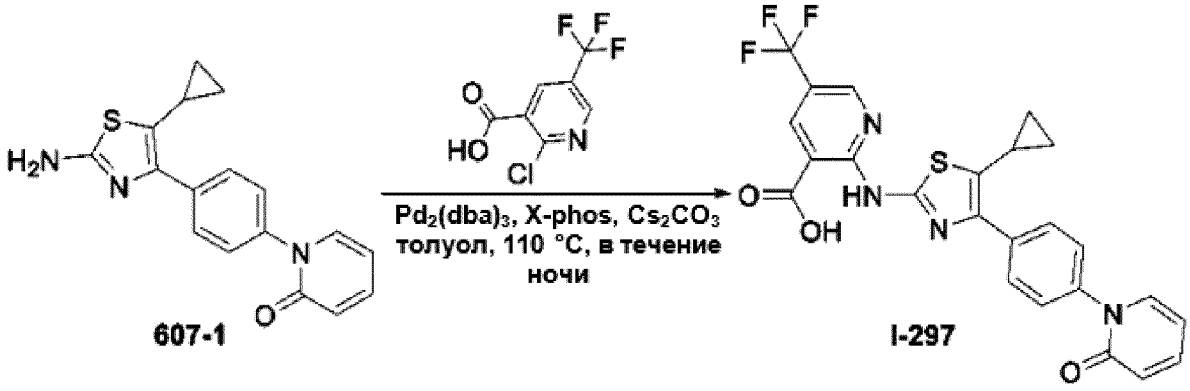
Синтез 1-(4-(2-амино-5-циклопропилтиазол-4-ил)фенил)пиридин-2(1*H*)-она (**607-1**)



[00680] Смесь **596** (300 мг, 1,02 ммоль), пиридин-2(1H)-она (116 мг, 1,22 ммоль), N1, N2 - диметилэтан-1,2-диамина(13,4 мг, 0,152 ммоль), CuI (19,4 мг, 0,102 ммоль) и K_3PO_4 (433 мг, 2,04 ммоль) в диоксане (10,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **607-1** (70,0 мг, выход 22,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

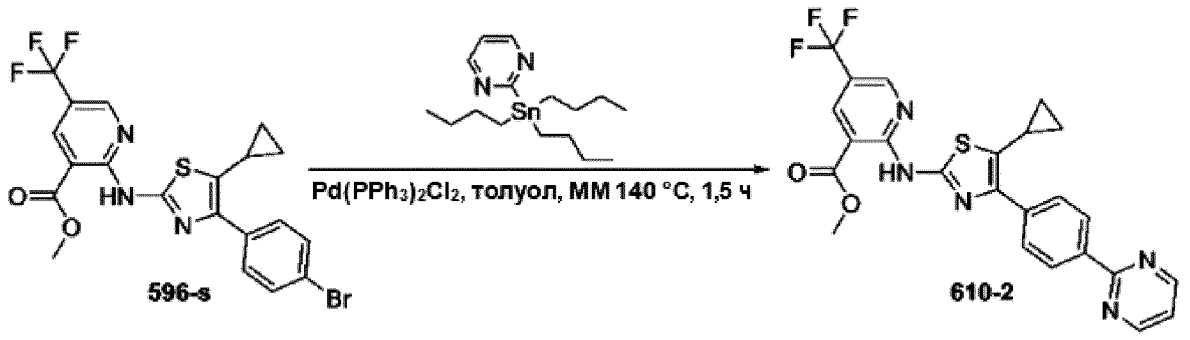
Синтез 2-(5-циклопропил-4-(4-(2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-

(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-297**)



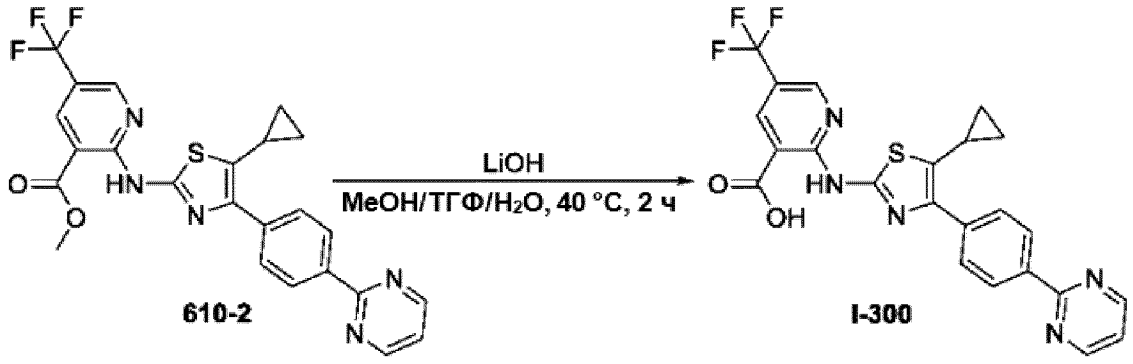
[00681] Смесь **607-1** (70,0 мг, 0,226 ммоль), 2-хлор-5-(трифторометил)никотиновой кислоты (61,2 мг, 0,272 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (21,0 мг, 0,0226 ммоль), X-phos (19,6 мг, 0,0339 ммоль) и Cs_2CO_3 (147 мг, 0,452 ммоль) в толуоле (2,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-297** (5,0 мг, выход 4,43%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(5-циклопропил-4-(4-(пиримидин-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**610-2**)



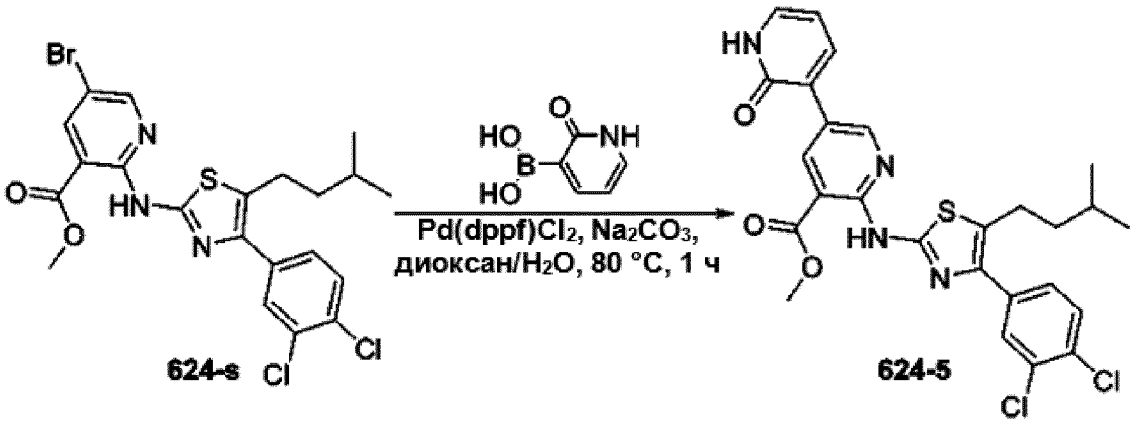
[00682] Смесь **596-s** (180 мг, 0,361 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиримидина (200 мг, 0,542 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25,3 мг, 0,0361 ммоль) в толуоле (3,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 140 °C в микроволновом реакторе в течение 1,5 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **610-2** (70,0 мг, выход 39,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(5-циклопропил-4-(4-(пиримидин-2-ил)фенил)тиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-300**)



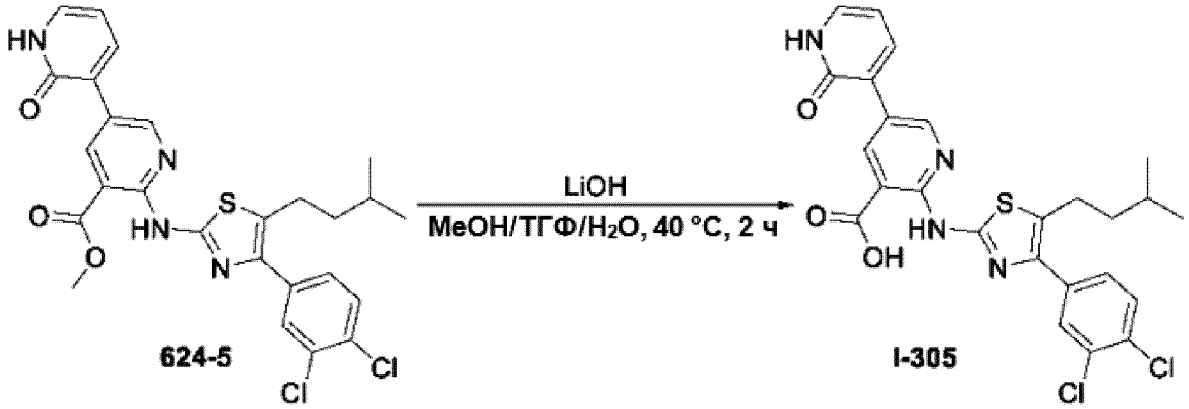
[00683] К раствору **610-2** (70,0 мг, 0,141 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-300** (9,0 мг, выход 13,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопентилтиазол-2-иламино)-5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)никотината (**624-5**)



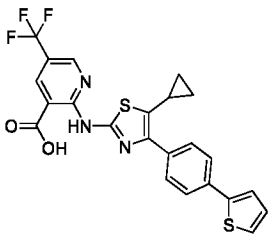
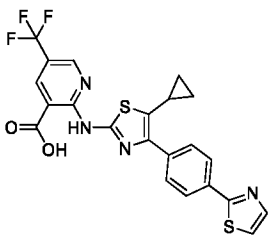
[00684] Смесь **624-s** (50,0 мг, 0,0945 ммоль), 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-илбороновой кислоты (19,7 мг, 0,142 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (6,92 мг, 0,00945 ммоль) и Na_2CO_3 (20,0 мг, 0,189 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 2,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением **624-5** (20,0 мг, выход 39,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

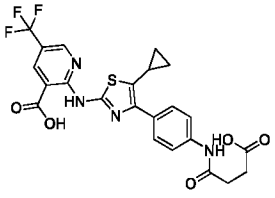
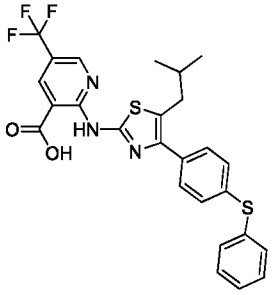
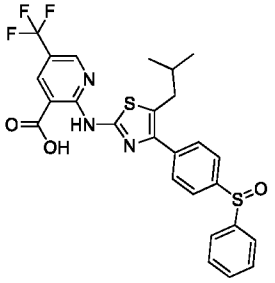
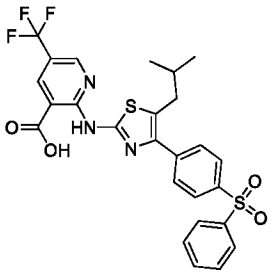
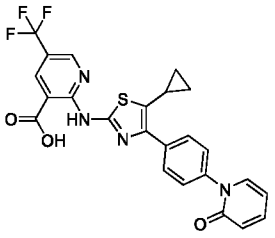
Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изопентилтиазол-2-иламино)-5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)никотиновой кислоты (**I-305**)

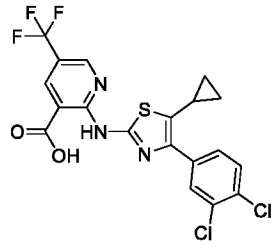
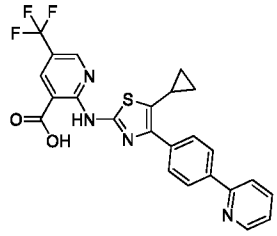
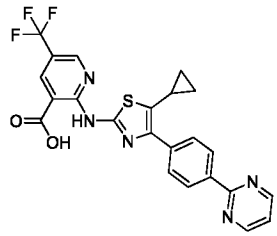
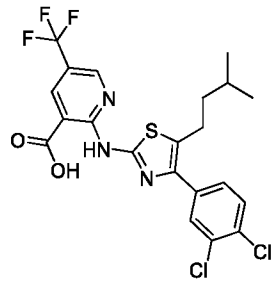
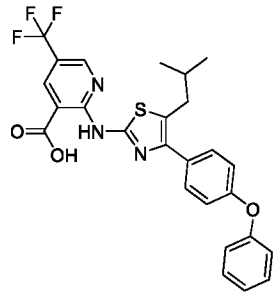


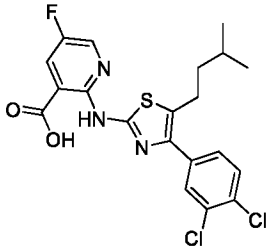
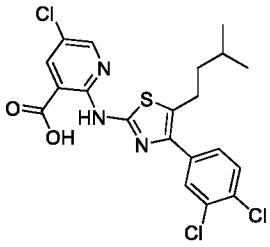
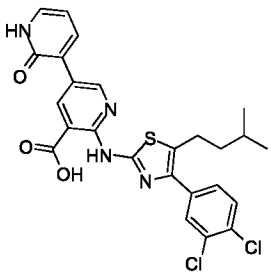
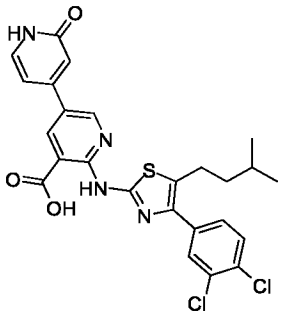
[00685] К раствору **624-5** (20,0 мг, 0,0368 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 2,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-305** (10,0 мг, выход 51,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

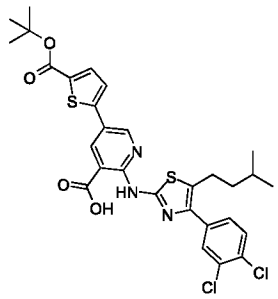
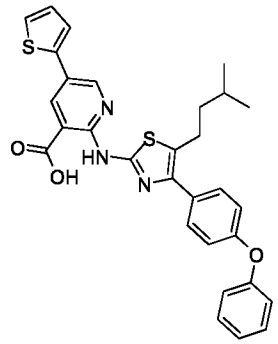
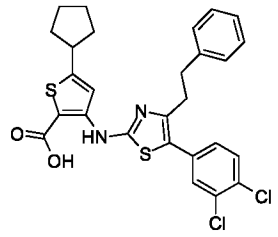
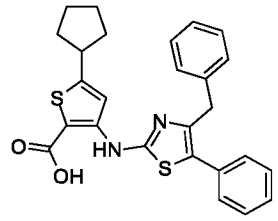
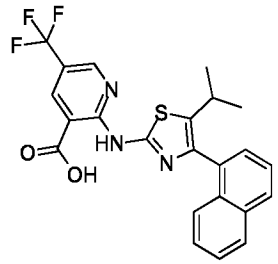
Таблица 6-2. Данные по характеристикам дополнительных иллюстративных соединений

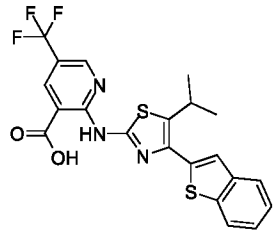
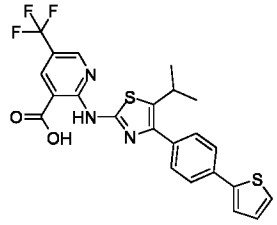
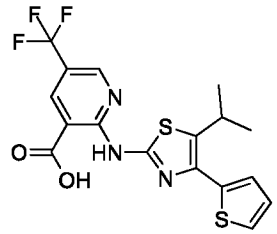
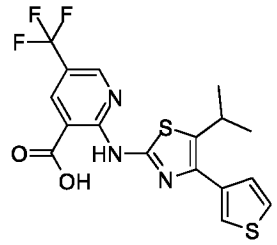
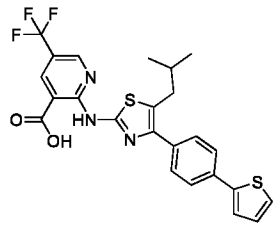
I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
289		**Способ C,** чистота составляет 96,0%, ВУ = 2,103 мин; МС рассчит.: 487,0; МС найдено: 487,8 $[M+H]^+$.	δ: 3,69 (2H, д, J = 6,0 Гц), 5,17-5,22 (2H, м), 6,04-6,14 (1H, м), 7,15-7,18 (1H, м), 7,58 (2H, д, J = 4,4 Гц), 7,68-7,76 (4H, м), 8,48 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,89 (1H, д, J = 1,2Гц).
290		**Способ C,** чистота составляет 92,9%, ВУ = 1,840 мин; МС рассчит.: 488,0; МС найдено: 489,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,89 (3H, кв, J = 1,2 Гц), 6,06-6,12 (1H, м), 6,70 (1H, дд, J = 15,6, 2,0 Гц), 7,76 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, д, J = 2,4 Гц), 7,97 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,06 (2H, д, J = 8,4 Гц), 8,51 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,95 (1H, с), 12,33 (1H, уш.).

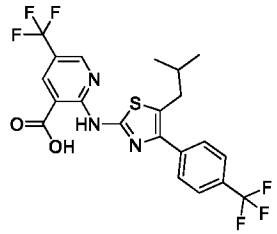
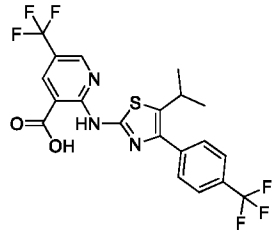
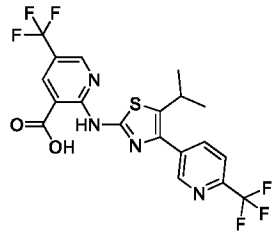
I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
291		**Способ C,** чистота составляет 96,1%, ВУ = 1,424 мин; МС рассчит.: 520,0; МС найдено: 521,0 $[M+H]^+$.	δ: 2,56 (4H, дд, *J* = 14,0, 5,2 Гц), 3,63 (2H, д, *J* = 6,0 Гц), 5,15-5,20 (2H, м), 6,03-6,08 (1H, м), 7,55 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,66 (2H, д, *J* = 8,8 Гц), 8,45 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 8,72 (1H, с), 10,08 (1H, с), 12,04 (1H, уш.), 14,10 (1H, уш.).
294		**Способ C,** чистота составляет 96,6%, ВУ = 2,229 мин; МС рассчит.: 529,1; МС найдено: 529,8 $[M+H]^+$.	δ: 0,91 (6H, д, *J* = 6,8), 1,84-1,92 (1H, м), 2,77 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,33-7,44 (7H, м), 7,62 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 8,50 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 8,95 (1H, д, *J* = 1,2 Гц), 11,88 (1H, уш.).
295		**Способ C,** чистота составляет 97,6%, ВУ = 1,169 мин; МС рассчит.: 545,1; МС найдено: 546,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,85-1,88 (1H, м), 2,78 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,53-7,59 (3H, м), 7,74-7,81 (6H, м), 8,50 (1H, д, *J* = 2,4 Гц), 8,95 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 11,85 (1H, уш.).
296		**Способ C,** чистота составляет 93,8%, ВУ = 2,062 мин; МС рассчит.: 561,1; МС найдено: 561,7 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, *J* = 6,4 Гц), 1,85-1,90 (1H, м), 2,80 (2H, д, *J* = 7,2 Гц), 7,63-7,74 (3H, м), 7,87 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,98-8,04 (4H, м), 8,50 (1H, д, *J* = 2,0 Гц), 8,95 (1H, д, *J* = 1,6 Гц), 11,97 (1H, уш.).
297		**Способ C,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 1,685 мин; МС рассчит.: 498,1; МС найдено: 499,0 $[M+H]^+$.	δ: 3,70 (2H, д, *J* = 6,0 Гц), 5,18-5,23 (2H, м), 6,07-6,14 (1H, м), 6,34 (1H, т, *J* = 6,8 Гц), 6,51 (1H, д, *J* = 8,4 Гц), 7,47-7,55 (4H, м), 7,71 (1H, дд, *J* = 11,2, 6,8 Гц), 7,77 (2H, д, *J* = 8,4 Гц), 8,43 (1H, уш.), 8,75 (1H, уш.).

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
298		**Способ B,** чистота составляет 98,1%, ВУ = 1,685 мин; МС рассчит.: 473,0; МС найдено: 473,9 $[M+H]^+$.	δ: 3,68 (2H, д, J = 6,0 Гц), 5,15-5,21 (2H, м), 6,01-6,12 (1H, м), 7,61 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,70 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,82 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,49 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,94 (1H, д, J = 1,6 Гц), 11,87 (1H, уш.).
299		**Способ C,** чистота составляет 83,0%, ВУ = 1,771 мин; МС рассчит.: 482,1; МС найдено: 483,1 $[M+H]^+$.	δ: 3,73 (2H, д, J = 6,4 Гц), 5,26-5,16 (2H, м), 6,16-6,04 (1H, м), 7,43-7,34 (1H, м), 7,78 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,95-7,87 (1H, м), 8,11 (1H, д, J = 7,6 Гц), 8,19 (2H, д, J = 8,4 Гц), 8,51 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,70 (1H, д, J = 4,0 Гц), 8,95 (1H, с).
300		**Способ C,** чистота составляет 94,8%, ВУ = 1,931 мин; МС рассчит.: 483,1; МС найдено: 483,8 $[M+H]^+$.	δ: 3,74 (2H, д, J = 6,4 Гц), 5,27-5,17 (2H, м), 6,16-6,04 (1H, м), 7,47 (1H, т, J = 5,0 Гц), 7,82 (2H, д, J = 8,4 Гц), 8,54-8,45 (3H, м), 8,99-8,91 (3H, м).
301		**Способ C,** чистота составляет 98,5%, ВУ = 2,243 мин; МС рассчит.: 503,0; МС найдено: 503,7 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,52-1,56 (3H, м), 2,90 (2H, т, J = 7,6 Гц), 7,61 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,72 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,82 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,50 (1H, д, J = 1,6 Гц), 8,95 (1H, д, J = 1,2 Гц), 11,86 (1H, уш.).
302		**Способ C,** чистота составляет 92,1%, ВУ = 2,195 мин; МС рассчит.: 513,0; МС найдено: 513,8 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,85-1,92 (1H, м), 2,77 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,06-7,07 (4H, м), 7,18 (1H, т, J = 7,2 Гц), 7,43 (2H, кв, J = 8,0 Гц), 7,62 (2H, т, J = 8,8 Гц), 8,50 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,96 (1H, д, J = 1,2 Гц),

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
			11,82 (1H, уш.).
303		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,150 мин; МС рассчит.: 453,1; МС найдено: 453,7 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (2H, д, J = 6,4 Гц), 1,54-1,65 (3H, м), 2,86-2,90 (2H, м), 7,59-7,62 (1H, м), 7,70-7,72 (1H, м), 7,81 (1H, м), 8,19-8,22 (1H, м), 8,62 (1H, с), 11,77 (1H, уш.).
304		**Способ C,** чистота составляет 97,3%, ВУ = 2,201 мин; МС рассчит.: 469,0; МС найдено: 469,8 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (2H, д, J = 6,4 Гц), 1,52-1,65 (3H, м), 2,86-2,90 (2H, м), 7,60-7,62 (1H, м), 7,70-7,72 (1H, м), 7,81 (1H, с), 8,28 (1H, м), 8,57 (1H, м), 12,20 (1H, уш.).
305		**Способ C,** чистота составляет 93,2%, ВУ = 2,064 мин; МС рассчит.: 528,1; МС найдено: 529,1 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,55-1,63 (3H, м), 2,90 (2H, т, J = 8,0 Гц), 6,34 (1H, т, J = 6,4 Гц), 7,44 (1H, д, J = 4,0 Гц), 7,62 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,71 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,83-7,86 (2H, м), 8,80 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J = 2,0 Гц), 11,95 (1H, уш.).
306		**Способ C,** чистота составляет 88,0%, ВУ = 2,012 мин; МС рассчит.: 528,1; МС найдено: 529,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (3H, с), 0,92 (3H, с), 1,68-1,52 (3H, м), 2,89 (2H, т, J = 8,2 Гц), 6,62-6,53 (2H, м), 7,45 (1H, д, J = 6,4 Гц), 7,62 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,70 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,83 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,47 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,69 (1H, д, J = 2,0 Гц), 11,57 (1H, уш.).

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
307		**Способ C,** чистота составляет 92,1%, ВУ = 1,933 мин; МС рассчит.: 617,1; МС найдено: 618,0 $[M+H]^+$.	δ: 0,90 (3H, с), 0,92 (3H, с), 1,55 (9H, с), 1,68-1,56 (3H, м), 2,90 (2H, т, J = 7,8 Гц), 7,62 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,75-7,67 (3H, м), 7,83 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,99 (1H, д, J = 2,4 Гц), 11,74 (1H, уш.).
308		**Способ C,** чистота составляет 95,2%, ВУ = 2,297 мин; МС рассчит.: 541,1; МС найдено: 542,3 $[M+H]^+$.	δ: 0,89 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,53-1,62 (3H, м), 2,87 (2H, т, J = 8,0 Гц), 7,06-7,09 (4H, м), 7,16-7,20 (2H, м), 7,41-7,45 (2H, м), 7,60-7,64 (4H, м), 8,45 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,93 (1H, д, J = 2,8 Гц), 11,50 (1H, уш.), 14,45 (0,5 H, уш.).
309		**Способ C,** чистота составляет 85,3%, ВУ = 1,987 мин; МС рассчит.: 542,1; МС найдено: 543,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,56-1,66 (4H, м), 1,73-1,76 (2H, м), 2,04-2,07 (2H, м), 2,49-2,51 (3H, м), 2,84-2,87 (2H, м), 3,03 (1H, т, J = 7,6 Гц), 7,14-7,31 (7H, м), 7,54 (1H, с), 7,59 (1H, д, J = 8,4 Гц), 12,72 (1H, с).
310		**Способ C,** чистота составляет 90,1%, ВУ = 1,817 мин; МС рассчит.: 460,1; МС найдено: 461,0 $[M+H]^+$.	δ: 1,50-1,66 (6H, м), 2,01-2,04 (2H, м), 3,13 (1H, т, J = 8,4 Гц), 3,96 (2H, с), 7,20-7,35 (6H, м), 7,42-7,46 (5H, м), 12,52 (1H, с).
311		**Способ C,** чистота составляет 97,5%, ВУ = 1,913 мин; МС рассчит.: 457,1; МС найдено: 457,9 $[M+H]^+$.	δ: 1,21 (6H, д, J = 6,8 Гц), 2,90-2,94 (1H, м), 7,50-7,68 (5H, м), 8,01 (2H, д, J = 8,0 Гц), 8,50 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,97 (1H, с), 12,51 (1H, уш.).

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
312		**Способ C,** чистота составляет 92,8%, ВУ = 2,114 мин; МС рассчит.: 463,0; МС найдено: 464,0 [M + H] $^+$.	δ: 1,41 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,71-3,75 (1H, м), 7,34-7,40 (2H, м), 7,68 (1H, с), 7,92 (1H, дд, J = 25,2, 7,2 Гц), 8,40 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,66 (1H, д, J = 1,2 Гц), 15,07 (1H, уш.).
313		**Способ C,** чистота составляет 90,9%, ВУ = 2,152 мин; МС рассчит.: 489,1; МС найдено: 490,1 [M + H] $^+$.	δ: 1,35 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,43-3,47 (1H, м), 7,17 (1H, т, J = 4,4 Гц), 7,58 (2H, д, J = 4,4 Гц), 7,63 (2H, д, J = 8,4 Гц), 7,74 (2H, д, J = 8,4 Гц), 8,38 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,65 (1H, д, J = 1,6 Гц), 15,00 (1H, с).
314		**Способ C,** чистота составляет 97,1%, ВУ = 1,822 мин; МС рассчит.: 413,0; МС найдено: 413,9 [M + H] $^+$.	δ: 1,36 (3H, с), 1,37 (3H, с), 3,65-3,55 (1H, м), 7,15 (1H, дд, J = 5,0, 3,8 Гц), 7,37 (1H, д, J = 2,8 Гц), 7,57 (1H, д, J = 4,8 Гц), 8,50 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,97 (1H, д, J = 1,2 Гц), 11,95 (1H, уш.).
315		**Способ C,** чистота составляет 95,8%, ВУ = 1,968 мин; МС рассчит.: 413,1; МС найдено: 414,1 [M + H] $^+$.	δ: 1,32 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,47-3,51 (1H, м), 7,42 (1H, дд, J = 4,8, 1,2 Гц), 7,61 (1H, дд, J = 4,8, 2,8 Гц), 7,66 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,39 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,65 (1H, с), 14,78 (1H, уш.).
316		**Способ C,** чистота составляет 97,6%, ВУ = 2,221 мин; МС рассчит.: 503,1; МС найдено: 504,1 [M + H] $^+$.	δ: 0,94 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,89-1,92 (1H, м), 2,83 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,171 (1H, т, J = 4,4 Гц), 7,584 (2H, д, J = 4,0 Гц), 7,67 (2H, д, J = 8,0 Гц), 7,75 (2H, д, J = 8,4 Гц), 8,50 (1H, с), 8,92 (1H, с), 12,35 (1H, с).

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
317		**Способ C,** чистота составляет 96,3%, ВУ = 2,166 мин; МС рассчит.: 489,0; МС найдено: 489,8 $[M+H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,87-1,90 (1H, м), 2,82 (2H, д, J = 6,8 Гц), 7,83 (4H, кв, J = 8,4 Гц), 8,51 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,97 (1H, д, J = 1,6 Гц), 11,89 (0,5H, уш.).
318		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,920 мин; МС рассчит.: 475,1; МС найдено: 475,9 $[M+H]^+$.	δ: 1,35 (6H, д, J = 6,8 Гц), 3,41-3,48 (1H, м), 7,82 (4H, с), 8,52 (1H, с), 8,99 (1H, с), 11,85 (1H, уш.).
319		**Способ C,** чистота составляет 99,2%, ВУ = 2,015 мин; МС рассчит.: 476,1; МС найдено: 476,9 $[M+H]^+$.	δ: 1,36 (3H, с), 1,37 (3H, с), 3,48-3,40 (1H, м), 8,00 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,27 (1H, дд, J = 8,2, 1,8 Гц), 8,52 (1H, д, J = 2,4 Гц), 9,03-8,94 (2H, м), 11,93 (1H, уш.).

Пример 7. Синтез соединений I-320 – I-333

Схема 1: Путь для соединения 683-s

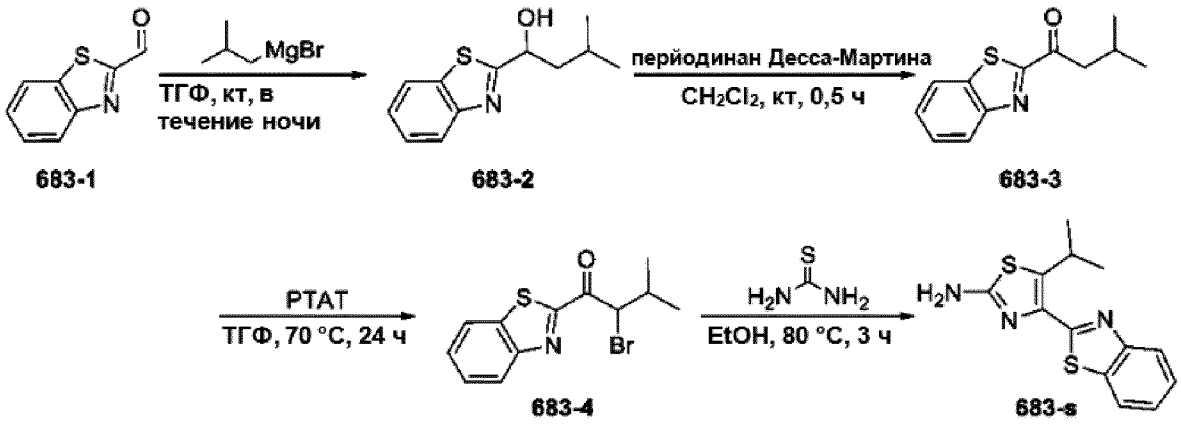


Схема 2: Путь для соединения 685-s

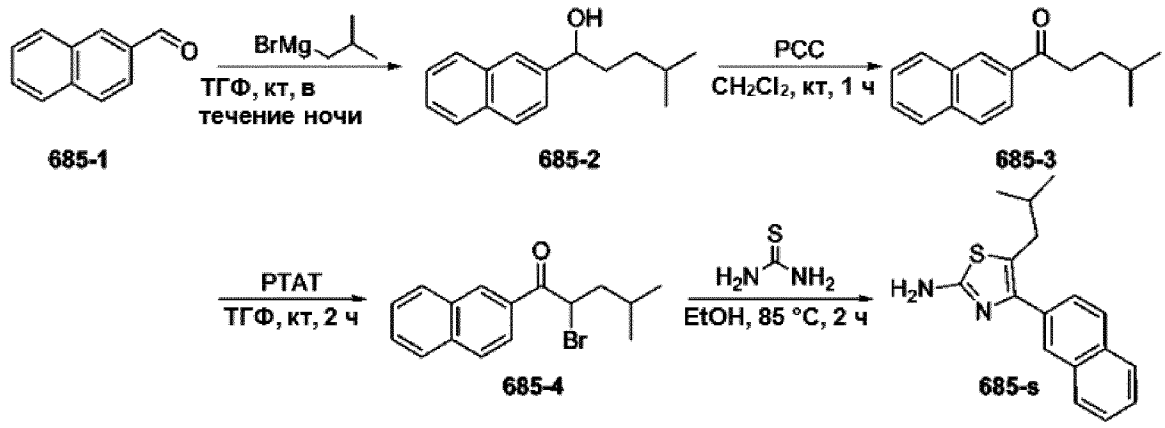


Схема 3: Путь для соединения 689-s

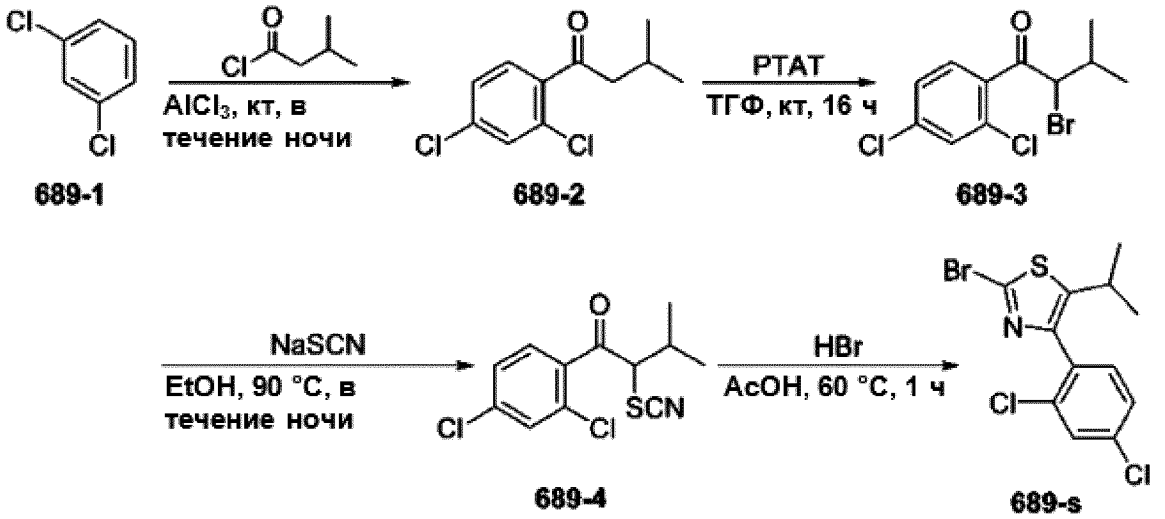
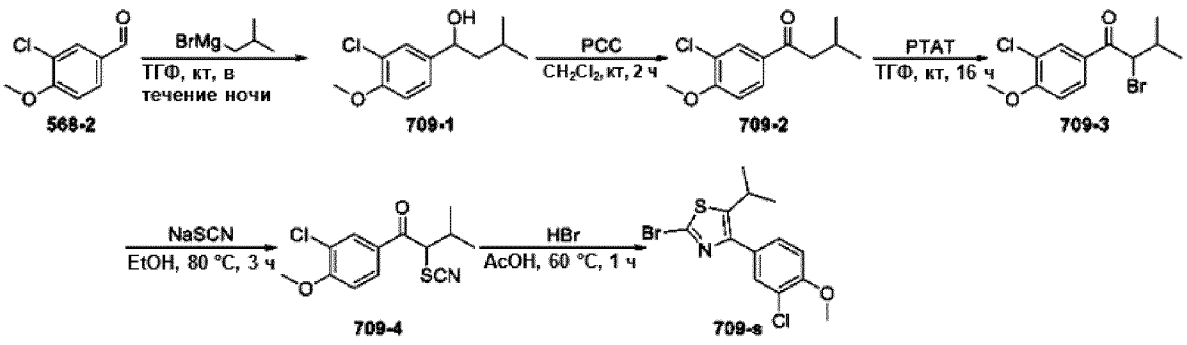


Схема 4: Путь для соединения 709-s



5

Схема 5: Путь для соединения 711-s

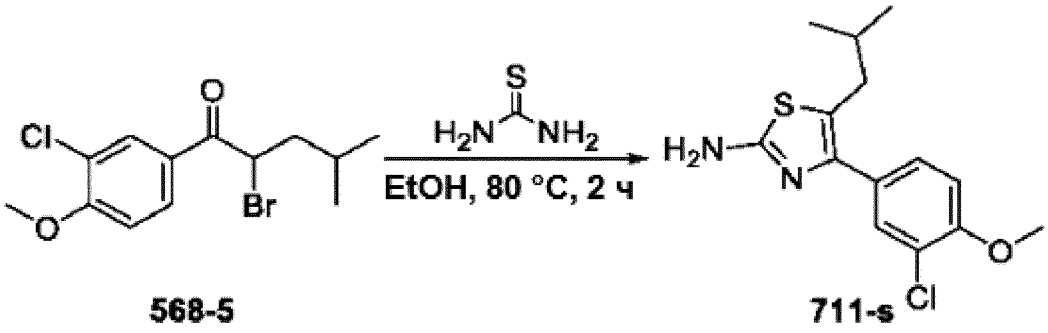


Схема 6: Путь для соединений 714-s~719-s

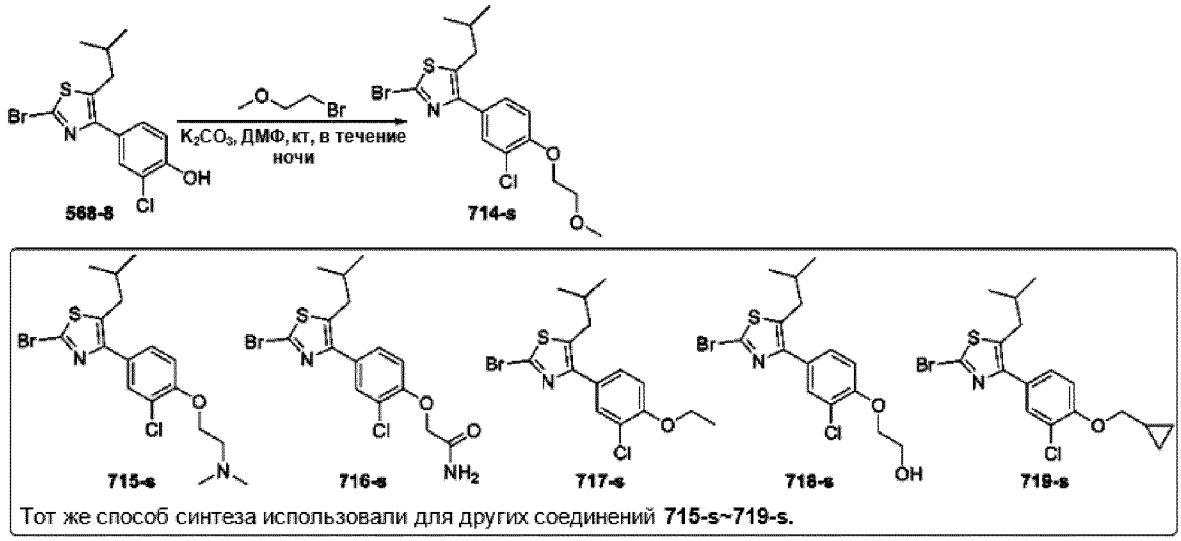
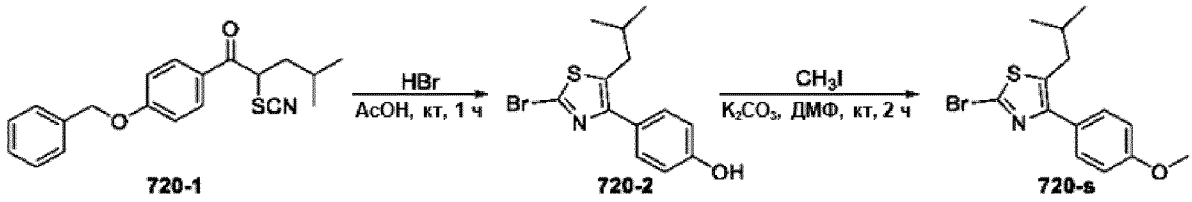
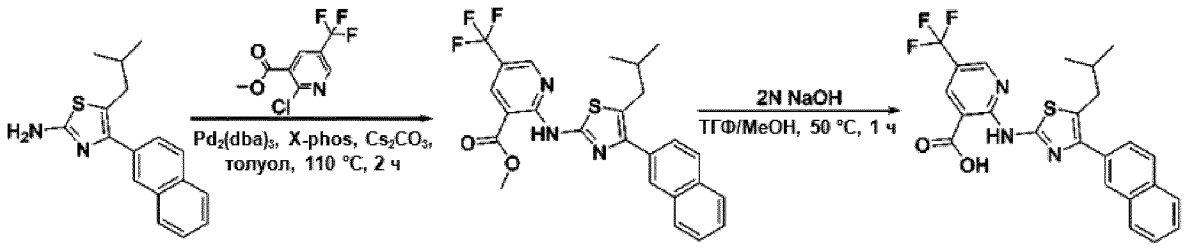


Схема 7: Путь для соединения 720-s



5

Схема 8: Путь для соединений I-321, I-325



Тот же способ синтеза использовали для соединения I-325.

Схема 9: Путь для соединения I-320

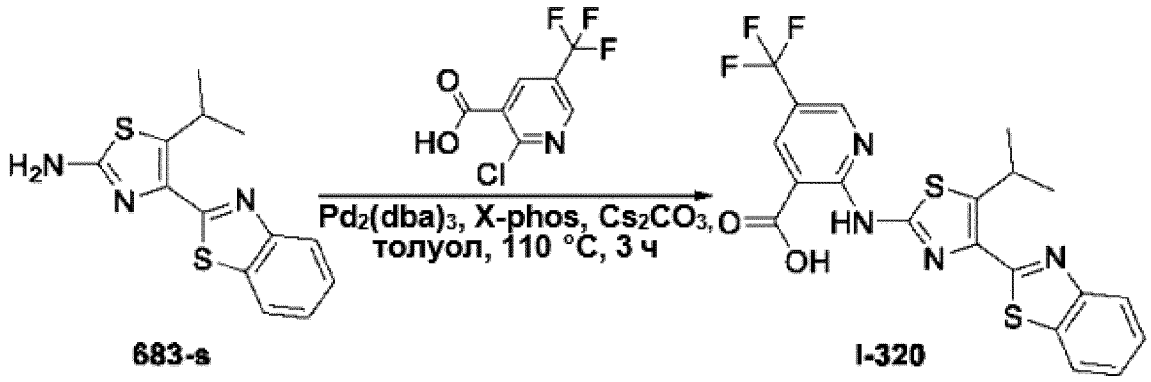


Схема 10: Путь для соединения I-322

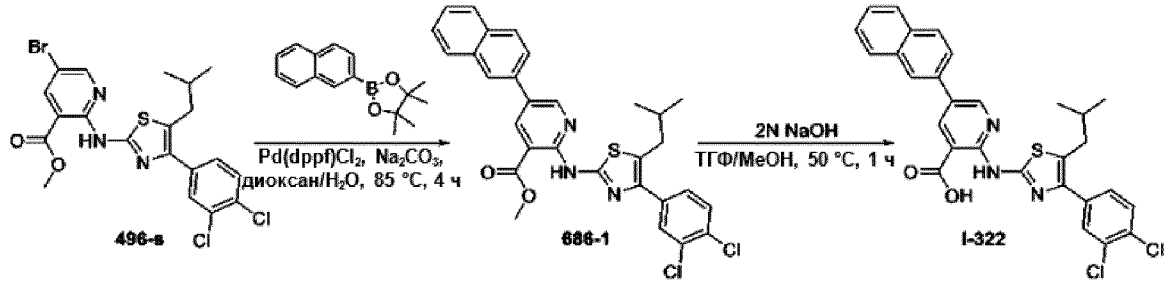
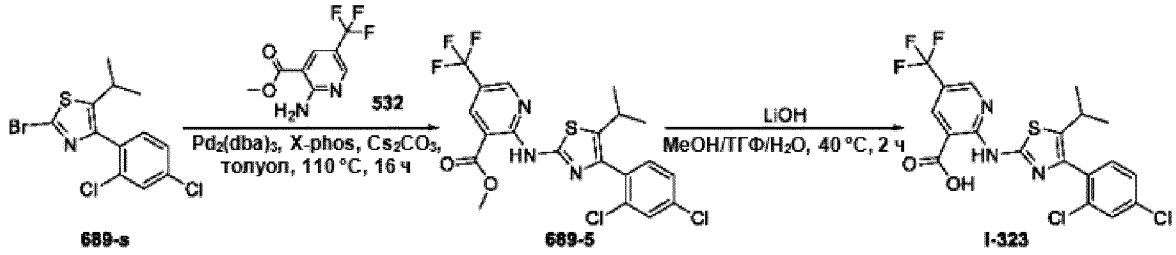
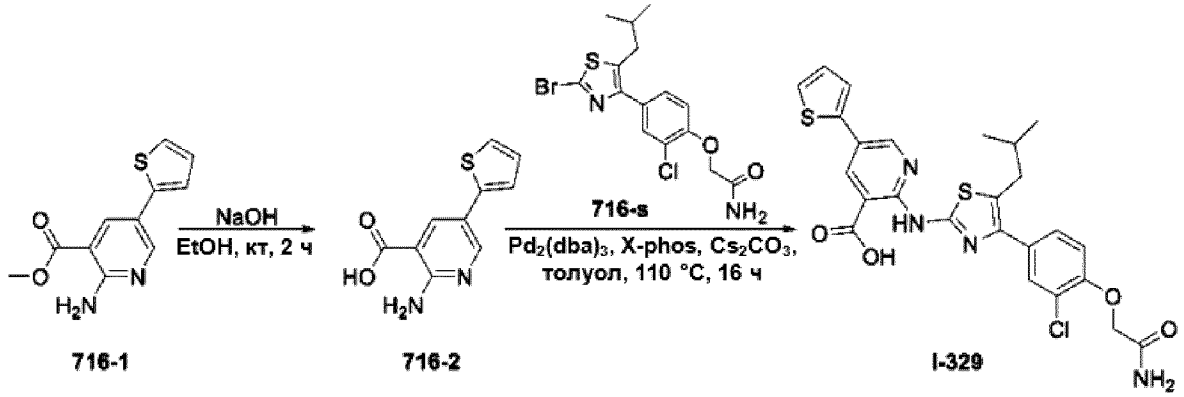


Схема 11: Путь для соединений I-323 – I-328, I-330 – I-333



Тот же способ синтеза использовали для других соединений I-324 - I-328, I-330 - I-333.

Схема 12: Путь для соединения I-329



[00686] Общая информация. Все испарения проводились *в вакууме* на роторном

испарителе. Аналитические образцы сушили *в вакууме* (1–5 мм рт.ст.) при комнатной температуре. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на планшетах с силикагелем, пятна визуализировали с применением УФ-света (214 и 254 нм). Очистку с помощью колоночной и флэш-хроматографии проводили с использованием силикагеля (200–300 меш). Системы растворителей представлены в виде смесей по объему. Все спектры ЯМР были записаны на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги 1H указаны в значениях δ в миллионных долях с дейтерированным растворителем в качестве внутреннего стандарта. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, уш. = уширенный, м = мультиплет), константа взаимодействия (Гц), интегрирование.

[00687] Спектры ЖХ-МС были получены на масс-спектрометре Agilent 1200 серий 6110 или 6120 с ионизацией электрораспылением, и, если не указано иное, общие условия ЖХ-МС были следующими:

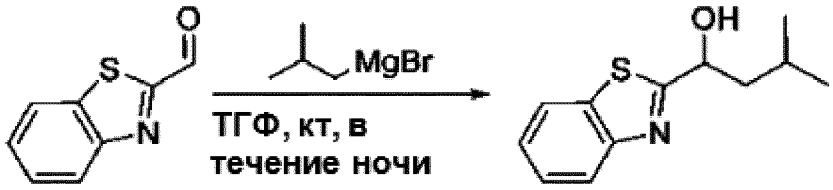
Способ A (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 3,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,8 мин, затем в этих условиях в течение 0,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,01 мин).

Способ B (Agilent LCMS 1200-6110, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40°C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 0,05 % ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] до 0% [вода + 0,05% ТФУ] и 100% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 0,05% ТФУ] и 5% [CH_3CN + 0,05% ТФУ] за 0,05 мин и в этих условиях в течение 0,7 мин.).

Способ C (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 40 °C; скорость потока: 2,0 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,6 мин, затем в этих условиях в течение 1,4 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,7 мин.)

Способ D (Agilent LCMS 1200-6120, колонка: Waters X-Bridge C18 (50 мм x 4,6 мм x 3,5 мкм); температура колонки: 45 °C; скорость потока: 2,3 мл/мин; подвижная фаза: от 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] до 0% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 100% [CH_3CN] за 1,75 мин, затем в этих условиях в течение 0,8 мин, окончательное изменение на 95% [вода + 10 мМ NH_4HCO_3] и 5% [CH_3CN] за 0,1 мин и в этих условиях за 0,1 мин.)

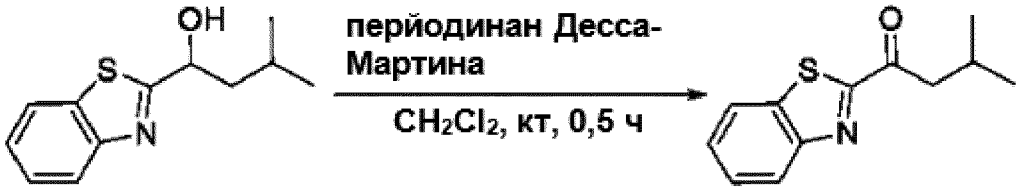
Синтез 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-метилбутан-1-ола (683-2)



683-1 **683-2**

[00688] К раствору **683-1** (2,0 г, 12,3 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 18,4 мл, 18,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 100 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **683-2** (930 мг, выход 34,3%) в виде масла желтого цвета.

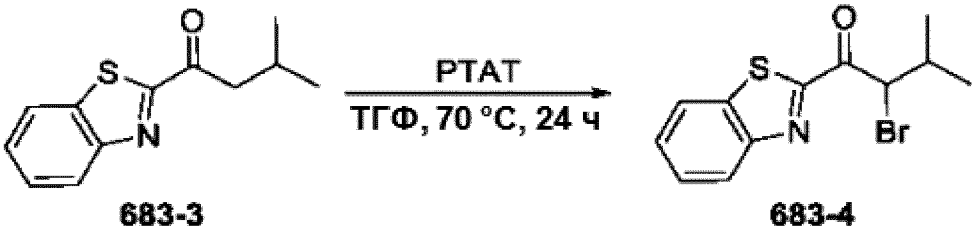
[00689] Синтез 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-3-метилбутан-1-она (**683-3**)



683-2 **683-3**

[00690] К раствору **683-2** (800 мг, 3,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (20,0 мл) добавляли периодинан Десса — Мартина (3,07 г, 7,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **683-3** (630 мг, выход 79,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 1-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-2-бром-3-метилбутан-1-она (**683-4**)

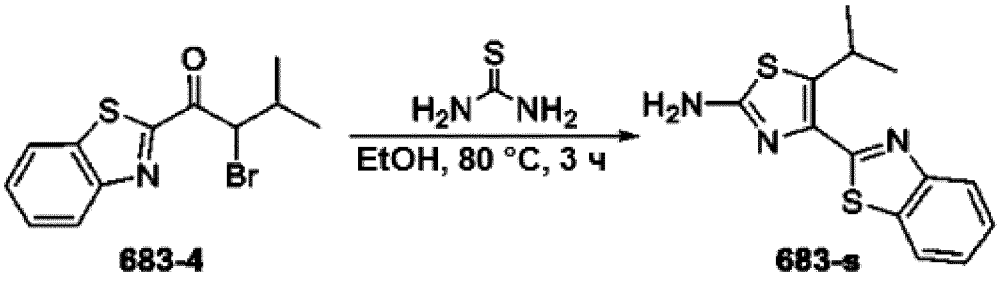


683-3 **683-4**

[00691] Смесь **683-3** (600 мг, 2,74 ммоль) и PTAT (1,54 г, 4,11 ммоль) в ТГФ (20,0 мл)

перемешивали при 70 °C в течение 24 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **683-4** (800 мг, выход 98,3%) в виде масла коричневого цвета.

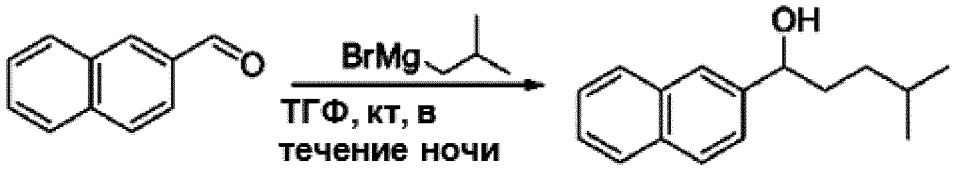
Синтез 4-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-5-изопропилтиазол-2-амина (**683-s**)



683-4 **683-s**

[00692] Смесь **683-4** (800 мг, 2,69 ммоль) и тиомочевины (409 мг, 5,39 ммоль) в EtOH (10,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **683-s** (50,0 мг, выход 6,75%) в виде твердого вещества желтого цвета.

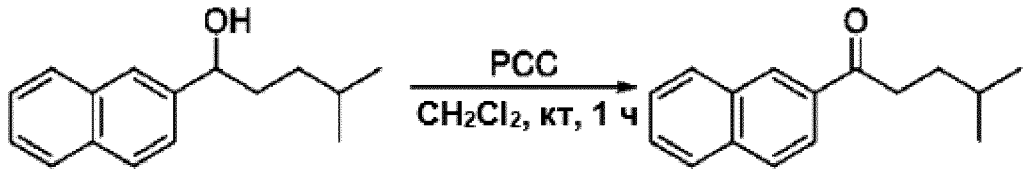
[00693] Синтез 4-метил-1-(нафталин-2-ил)пентан-1-ола (**685-2**)



685-1 **685-2**

[00694] К раствору **685-1** (2,0 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 19,2 мл, 19,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **685-2** (2,50 г, выход 85,5%) в виде масла желтого цвета.

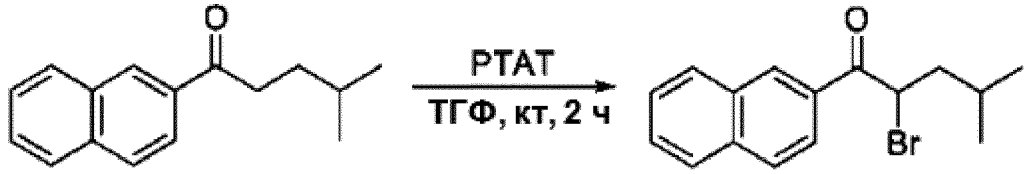
Синтез 4-метил-1-(нафталин-2-ил)пентан-1-она (**685-3**)



685-2 **685-3**

[00695] К раствору **685-2** (2,50 г, 11,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли PCC (4,73 г, 21,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **685-3** (2,20 г, выход 88,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

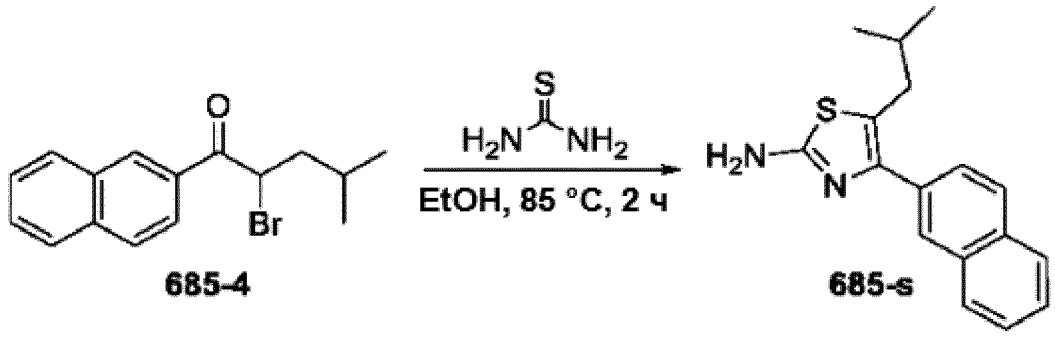
Синтез 2-бром-4-метил-1-(нафталин-2-ил)пентан-1-она (**685-4**)



685-3 **685-4**

[00696] Смесь **685-3** (2,20 г, 9,73 ммоль) и PTAT (5,48 г, 14,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **685-4** (2,90 г, выход 98,0%) в виде масла желтого цвета.

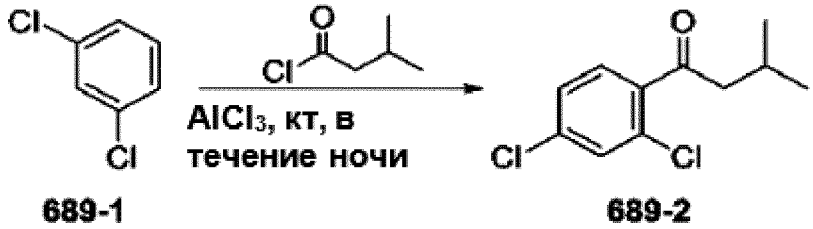
Синтез 5-изобутил-4-(нафталин-2-ил)тиазол-2-амина (**685-s**)



685-4 685-s

[00697] Смесь **685-4** (2,90 г, 9,54 ммоль) и тиомочевины (1,45 г, 19,1 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 85 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **685-s** (1,0 г, выход 37,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

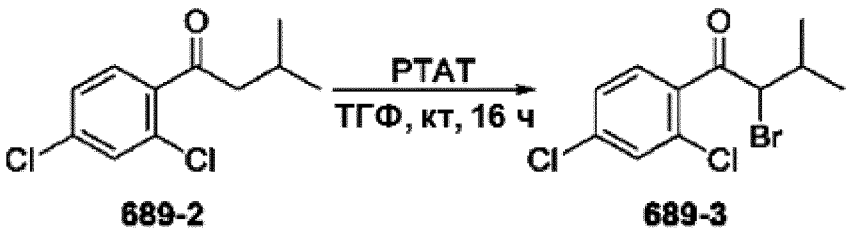
Синтез 1-(2,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (**689-2**)



689-1 689-2

[00698] Смесь **689-1** (10,0 мл), 3-метилбутаноилхлорида (2,0 г, 16,6 ммоль) и $AlCl_3$ (2,65 г, 19,9 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь растворяли с помощью EtOAc (200 мл). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (80,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением **689-2** (1,50 г, выход 39,3%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)-3-метилбутан-1-она (**689-3**)

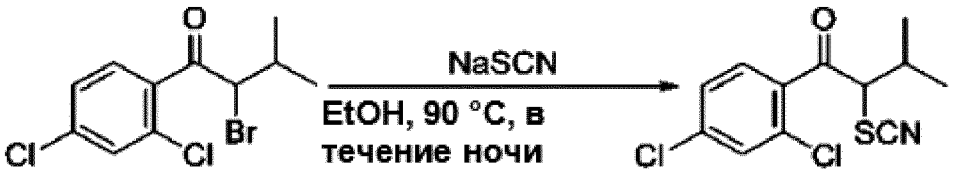


689-2 689-3

[00699] Смесь **689-2** (1,50 г, 6,52 ммоль) и PTAT (3,67 г, 9,78 ммоль) в ТГФ (80,0 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (50,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (30,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **689-3** (2,0 г, выход 100%) в виде масла желтого цвета.

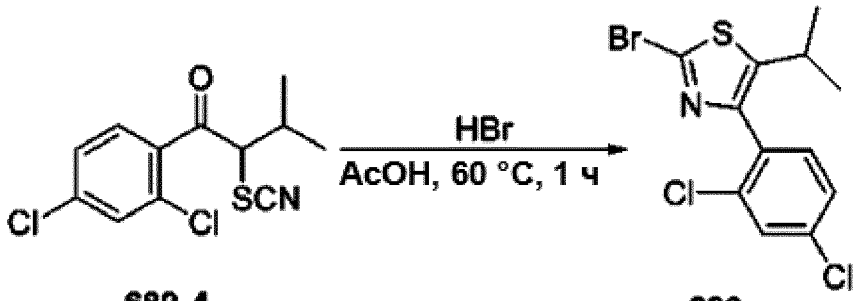
Синтез 1-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-2-тиоцианатобутан-1-она(**689-4**)



689-3 **689-4**

[00700] Смесь **689-3** (2,0 г, 6,49 ммоль) и NaSCN (1,05 г, 13,0 ммоль) в EtOH (50,0 мл) перемешивали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **689-4** (1,40 г, выход 75,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

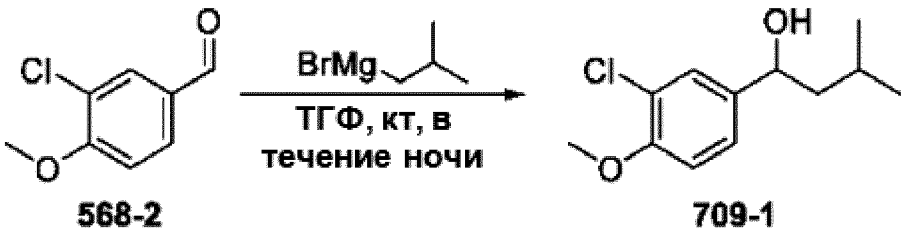
Синтез 2-бром-4-(2,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазола (**689-s**)



689-4 **689-s**

[00701] Смесь **689-4** (1,40 г, 4,88 ммоль) и HBr (2,0 М в AcOH, 5,0 мл) в AcOH (10,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (80,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **689-s** (1,20 г, выход 70,5%) в виде масла желтого цвета.

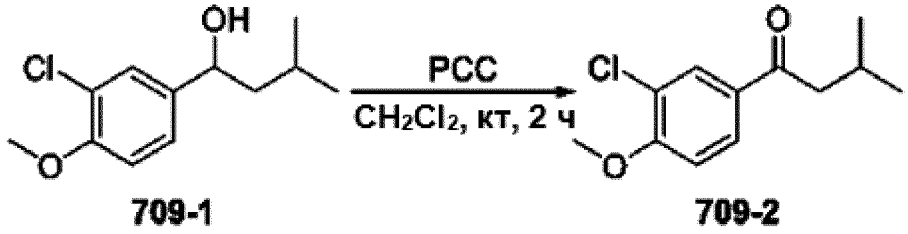
Синтез 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-ола (**709-1**)



568-2 **709-1**

[00702] К раствору **568-2** (4,40 г, 25,9 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) добавляли изобутилмагния бромид (1,0 М в ТГФ, 38,8 мл, 38,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в водн. NH_4Cl (насыщ., 100 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **709-1** (5,0 г, выход 84,7%) в виде масла желтого цвета.

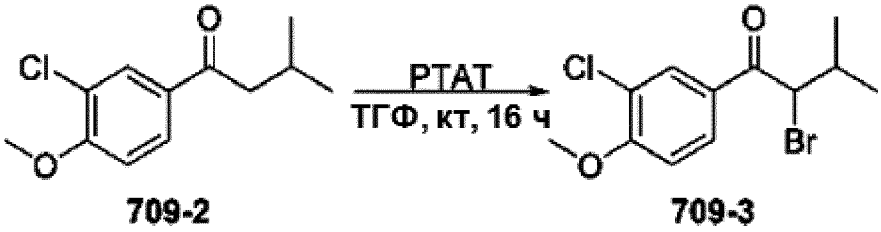
Синтез 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-метилбутан-1-она (**709-2**)



709-1 **709-2**

[00703] К раствору **709-1** (5,0 г, 21,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляли PCC (9,45 г, 43,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **709-2** (4,20 г 84,7%) в виде масла желтого цвета.

Синтез 5-бром-4-изопропилтиазол-2-амина (**709-3**)

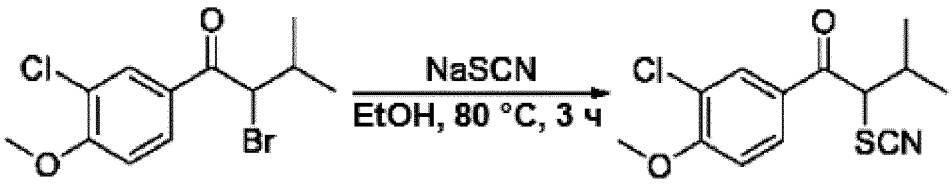


709-2 **709-3**

[00704] Смесь **709-2** (4,20 г, 18,6 ммоль) и PTAT (10,5 г, 27,9 ммоль) в ТГФ (100 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в H_2O (80,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 2). Органический слой объединяли и промывали H_2O (50,0 мл x 2) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4. Раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 50/1) с получением **709-3** (4,0 г 70,8%) масла желтого цвета.

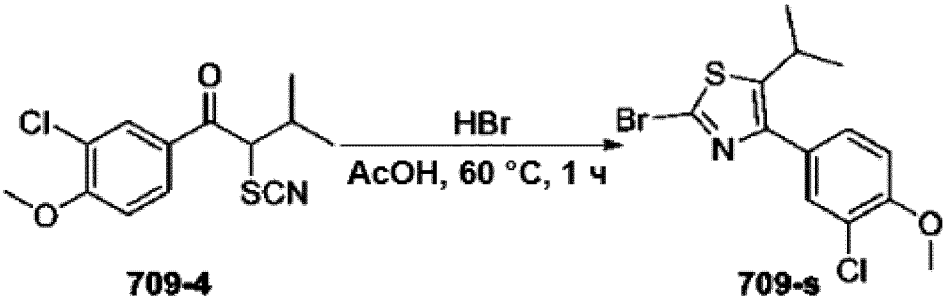
Синтез 1-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-метил-2-тиоцианатобутан-1-она (**709-4**)



709-3 **709-4**

[00705] Смесь **709-3** (4,0 г, 13,2 ммоль) и NaSCN (2,13 г, 26,3 ммоль) в EtOH (80,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **709-4** (3,0 г, выход 80,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

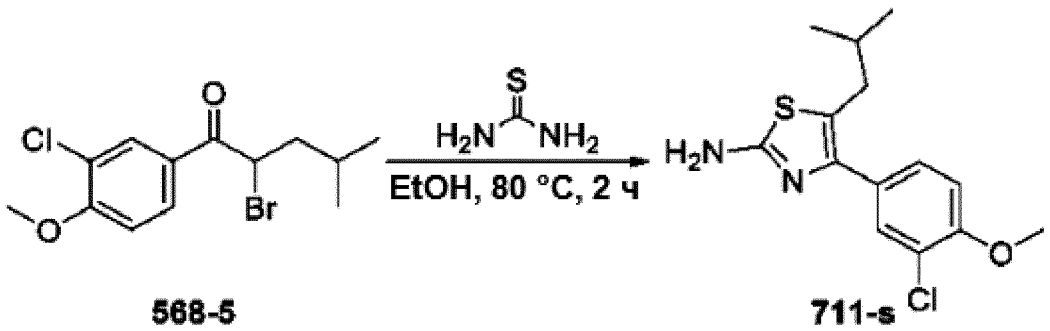
Синтез 2-бром-4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-изопропилтиазола (**709-s**)



709-4 **709-s**

[00706] Смесь **709-4** (1,50 г, 5,30 ммоль) и HBr (2,0 M в AcOH, 5,0 мл) в AcOH (10,0 мл) перемешивали при 60 °C в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением **709-s** (600 мг, выход 32,8%) в виде масла желтого цвета.

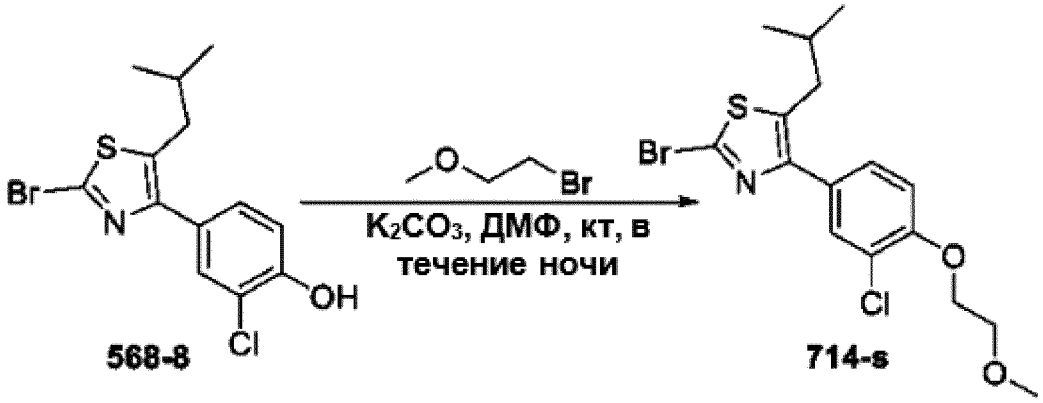
Синтез 4-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-изобутилтиазол-2-амина (**711-s**)



568-5 **711-s**

[00707] Смесь **568-5** (1,0 г, 3,14 ммоль) и тиомочевины (478 мг, 6,29 ммоль) в EtOH (20,0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением **711-s** (700 мг, выход 75,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

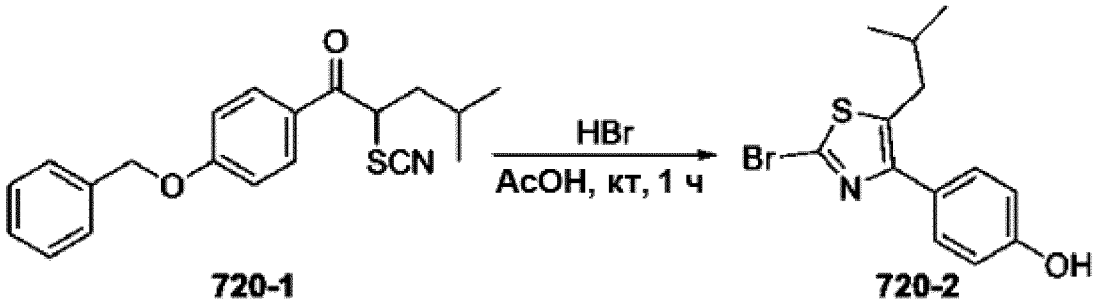
Синтез 2-бром-4-(3-хлор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-изобутилтиазола (**714-s**)



568-8 **714-s**

[00708] Смесь **568-8** (250 мг, 0,725 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (201 мг, 1,45 ммоль) и K_2CO_3 (138 мг, 1,45 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **714-s** (300 мг, выход 100%) в виде бесцветного масла.

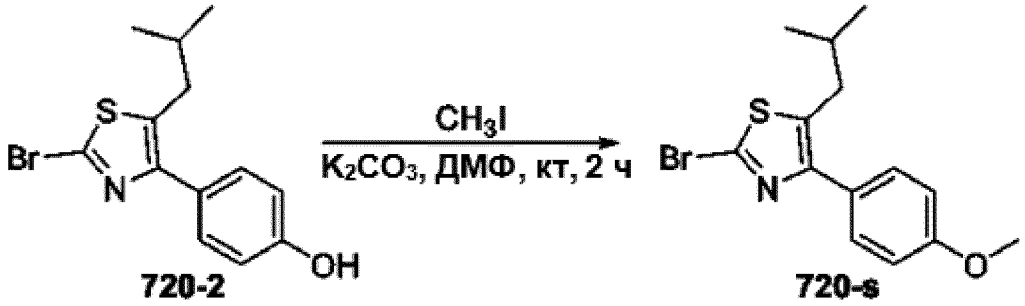
Синтез 4-(2-бром-5-изобутилтиазол-4-ил)фенола (**720-2**)



720-1 720-2

[00709] Смесь **720-1** (350 мг, 1,03 ммоль) и HBr (2,0 М в AcOH, 2,0 мл) в AcOH (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (50,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением **720-2** (170 мг, выход 52,9%) в виде масла желтого цвета.

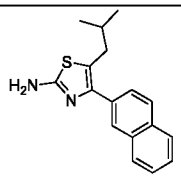
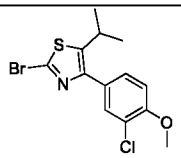
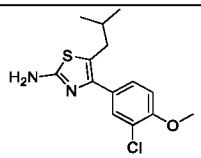
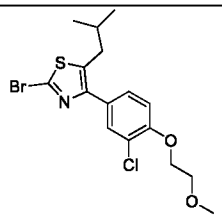
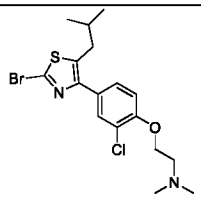
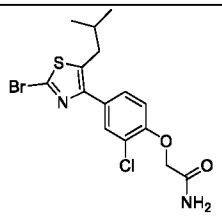
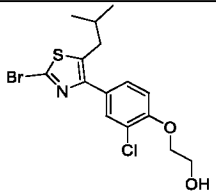
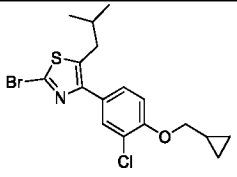
Синтез 2-бром-5-изобутил-4-(4-метоксифенил)тиазола (**720-s**)

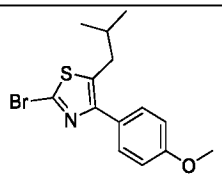


720-2 720-s

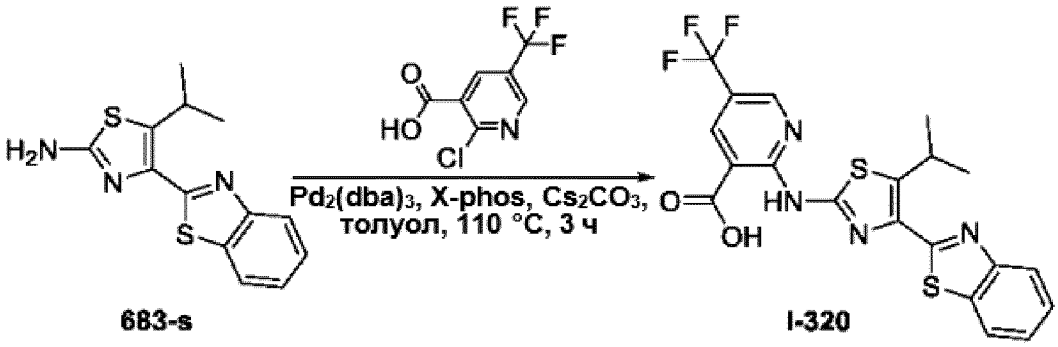
[00710] Смесь **720-2** (170 мг, 0,547 ммоль), CH_3I (116 мг, 0,820 ммоль) и K_2CO_3 (151 мг, 1,09 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь выливали в H_2O (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (80,0 мл x 3). Органическую фазу объединяли и промывали H_2O (50,0 мл) и солевым раствором (80,0 мл), затем сушили безводным Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки с получением **720-s** (150 мг, выход 84,4%) в виде бесцветного масла.

Таблица 7-1: Данные по характеристикам соединений

#	Химическая структура	ЖХ-МС
685-s		**Способ A,** чистота составляет 86,6%, ВУ = 0,659 мин; МС рассчит.:282,1; МС найдено: 283,1 $[M + H]^+$.
709-s		**Способ B,** чистота составляет 39,7%, ВУ = 2,286 мин; МС рассчит.:345,0; МС найдено: 345,9 $[M + H]^+$.
711-s		**Способ A,** чистота составляет 84,6%, ВУ = 0,642 мин; МС рассчит.:296,1; МС найдено: 297,0 $[M + Na]^+$.
714-s		**Способ A,** чистота составляет 90,1%, ВУ = 0,968 мин; МС рассчит.:403,0; МС найдено: 403,8 $[M + H]^+$.
715-s		**Способ A,** чистота составляет 86,8%, ВУ = 0,703 мин; МС рассчит.:416,0; МС найдено: 416,8 $[M + H]^+$.
716-s		**Способ B,** чистота составляет 92,0%, ВУ = 2,046 мин; МС рассчит.:402,0; МС найдено: 402,9 $[M + H]^+$.
718-s		**Способ B,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,135 мин; МС рассчит.:389,0; МС найдено: 389,8 $[M + H]^+$.
719-s		**Способ A,** чистота составляет 95,3%, ВУ = 1,034 мин; МС рассчит.:399,0; МС найдено: 400,0 $[M + H]^+$.

#	Химическая структура	ЖХ-МС
720-s		**Способ А,** чистота составляет 94,5%, ВУ = 0,949 мин; МС рассчит.:325,0; МС найдено: 326,0 $[M + H]^+$.

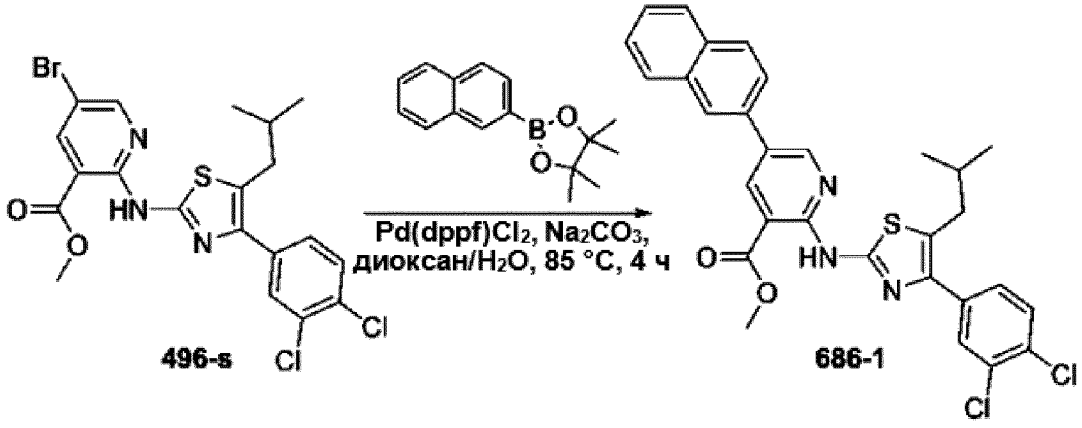
Синтез 2-(4-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-320**)



683-s **I-320**

[00711] Смесь **683-s** (50,0 мг, 0,182 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (49,2 мг, 0,218 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (16,9 мг, 0,0182 ммоль), X-phos (158 мг, 0,0273 ммоль) и Cs_2CO_3 (88,9 мг, 0,273 ммоль) в толуоле (3,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-320** (10,0 мг, выход 11,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-5-(нафталин-2-ил)никотината (**686-1**)

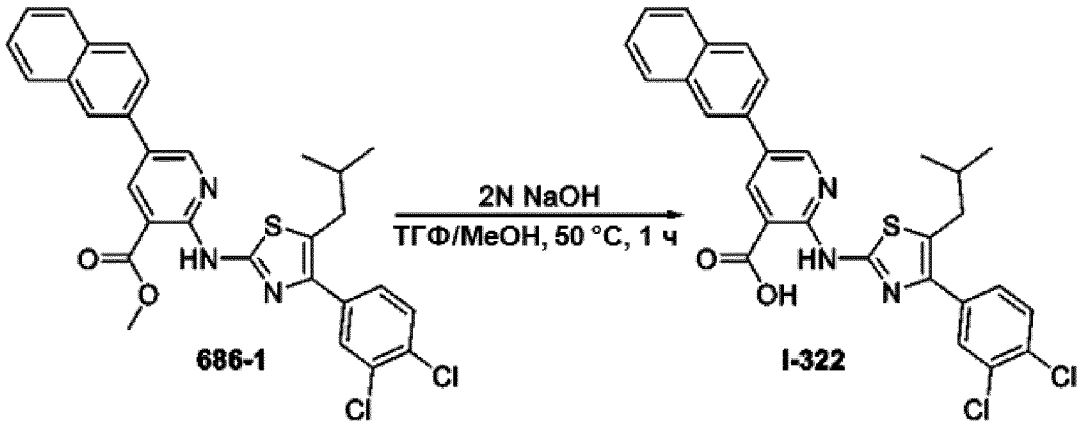


496-s **686-1**

[00712] Смесь **496-s** (150 мг, 0,292 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(нафталин-2-ил)-1,3,2-

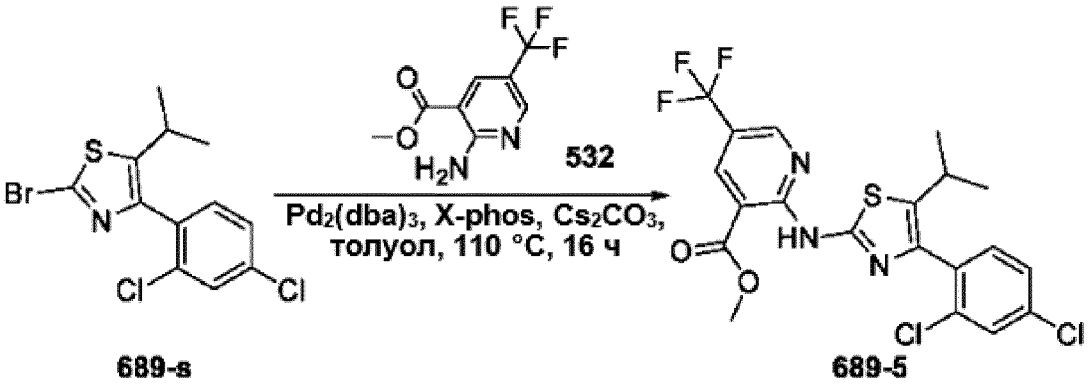
диоксаборолана (111 мг, 0,439 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (21,3 мг, 0,0292 ммоль) и Na_2CO_3 (61,9 мг, 0,584 ммоль) в диоксане/H_2O (об./об. = 5/1, 5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 85 °C в течение 4 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **686-1** (80,0 мг, выход 48,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(4-(3,4-дихлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-5-(нафталин-2-ил)никотиновой кислоты (**I-322**)



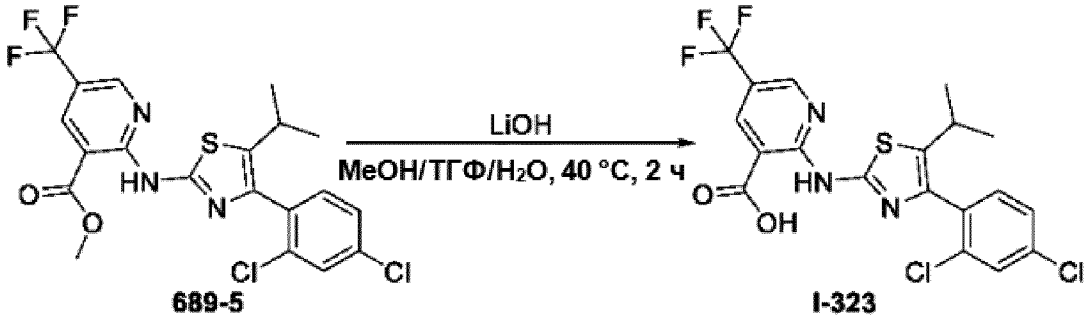
[00713] К раствору **686-1** (80,0 мг, 0,142 ммоль) в ТГФ/MeOH (об./об. = 4/1, 5,0 мл) добавляли NaOH (2,0 М в H_2O, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-322** (30,0 мг, выход 38,5%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез метил 2-(4-(2,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотината (**689-5**)



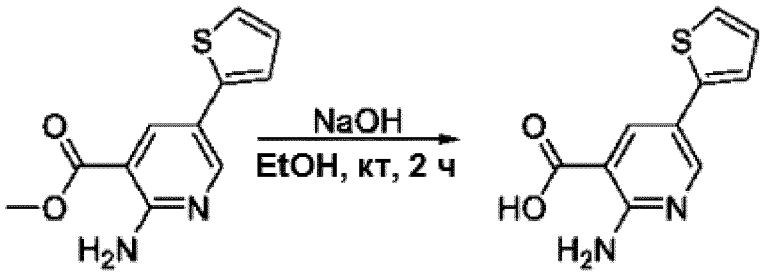
[00714] Смесь **689-s** (200 мг, 0,573 ммоль), **532** (151 мг, 0,688 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (53,3 мг, 0,0573 ммоль), X-phos (49,7 мг, 0,0860 ммоль) и Cs_2CO_3 (280 мг, 0,860 ммоль) в толуоле (5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 8/1) с получением **689-5** (120 мг, выход 42,8%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Синтез 2-(4-(2,4-дихлорфенил)-5-изопропилтиазол-2-иламино)-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (**I-323**)



[00715] К раствору **689-5** (120 мг, 0,245 ммоль) в ТГФ/MeOH/H_2O (об./об./об. = 4/1/1, 5,0 мл) добавляли LiOH (2,0 М в H_2O, 2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали, затем разбавляли с применением H_2O (15,0 мл) и доводили значение pH до 4–5 с помощью HCl (1,0 М). Смесь экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-323** (30,0 мг, выход 25,7%) в виде твердого вещества желтого цвета.

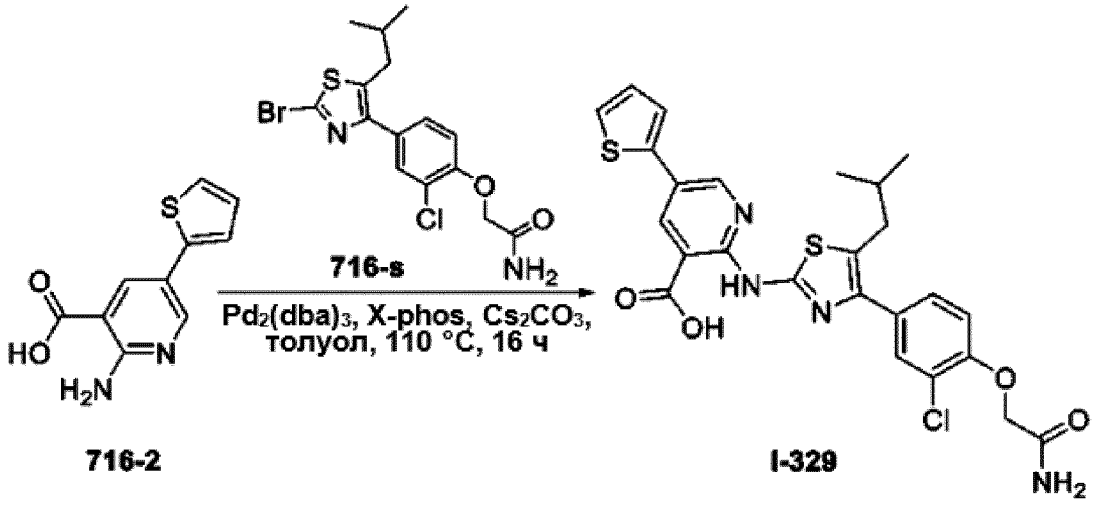
Синтез 2-амино-5-(тиофен-2-ил)никотиновой кислоты (**716-2**)



716-1 **716-2**

[00716] К раствору **716-1** (200 мг, 0,854 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли NaOH (2,0 М в H_2O, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции полученную реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **716-2** (160 мг, выход 85,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

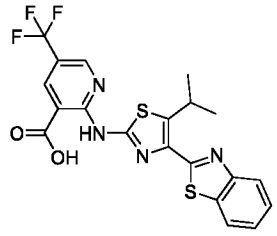
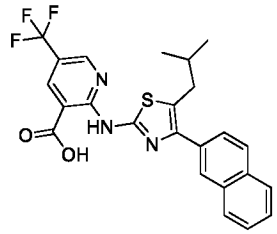
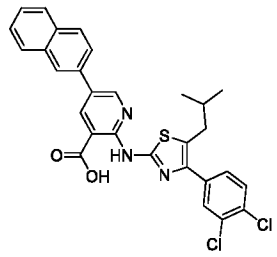
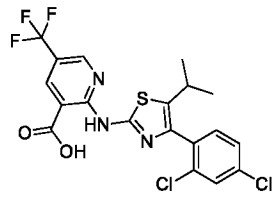
Синтез 2-(4-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)-3-хлорфенил)-5-изобутилтиазол-2-иламино)-5-(тиофен-2-ил)никотиновой кислоты (**I-329**)

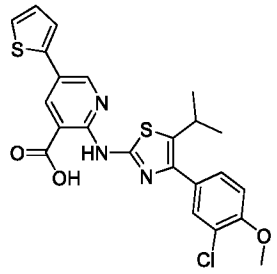
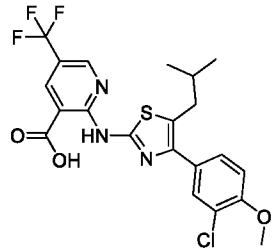
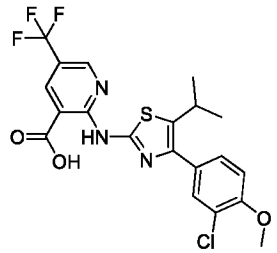
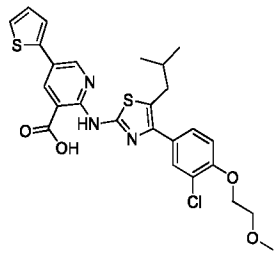
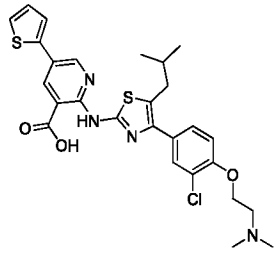


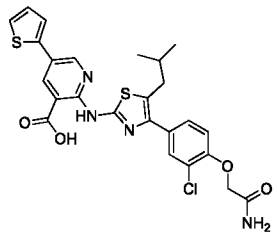
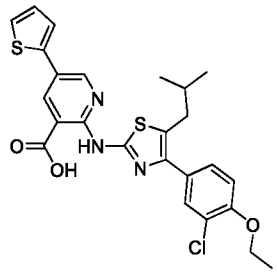
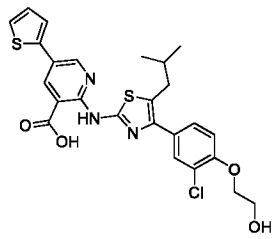
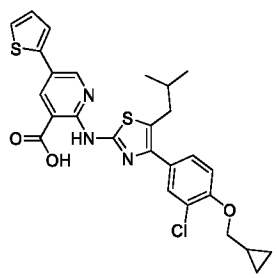
716-2 **I-329**

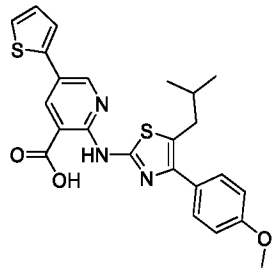
[00717] Смесь **716-2** (137 мг, 0,622 ммоль), **716-s** (250 мг, 0,622 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (57,8 мг, 0,0622 ммоль), X-phos (53,9 мг, 0,0933 ммоль) и Cs_2CO_3 (304 мг, 0,933 ммоль) в толуоле (5,0 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением **I-329** (40,0 мг, выход 11,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Данные по характеристикам дополнительных иллюстративных соединений

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
320		**Способ C,** чистота составляет 88,0%, ВУ = 2,144 мин; МС рассчит.: 464,1; МС найдено: 464,9 $[M + H]^+$.	δ: 1,40 (6H, д, J = 6,8 Гц), 4,55 (1H, т, J = 6,8 Гц), 5,16-5,28 (4H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,50-7,54 (1H, м), 8,20 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,12 (1H, д, J = 8,0 Гц), 8,39 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,67-8,68 (1H, м), 15,38 (1H, уш.).
321		**Способ C,** чистота составляет 95,2%, ВУ = 2,169 мин; МС рассчит.: 471,1; МС найдено: 471,9 $[M + H]^+$.	δ: 0,98 (3H, с), 0,99 (3H, с), 1,92-2,04 (1H, м), 2,94 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,58-7,64 (2H, м), 7,84 (1H, дд, J = 8,8, 1,6 Гц), 7,99-8,11 (3H, м), 8,20 (1H, с), 8,58 (1H, д, J = 2,4 Гц), 9,04 (1H, д, J = 1,6 Гц), 11,93 (1H, уш.).
322		**Способ C,** чистота составляет 93,2%, ВУ = 2,086 мин; МС рассчит.: 547,1; МС найдено: 548,3 $[M + H]^+$.	δ: 0,94 (3H, с), 0,95 (3H, с), 1,87-1,94 (1H, м), 2,80 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,52-7,60 (2H, м), 7,63 (1H, дд, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,72 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,84 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,92-7,99 (2H, м), 8,00-8,07 (2H, м), 8,35 (1H, с), 8,72 (1H, д, J = 2,4 Гц), 9,05 (1H, д, J = 2,0 Гц).
323		**Способ C,** чистота составляет 99,0%, ВУ = 1,963 мин; МС рассчит.: 475,0; МС найдено: 475,9 $[M + H]^+$.	δ: 1,22 (6H, д, J = 7,2 Гц), 2,85-2,89 (1H, м), 7,44-7,53 (2H, м), 7,76 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,45 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,81 (1H, с), 13,64 (1H, с).

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
324		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,920 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,0 $[M + H]^+$.	δ: 1,33 (6H, д, J = 6,4 Гц), 3,26-3,29 (1H, м), 3,91 (3H, с), 7,19-7,25 (2H, м), 7,50 (1H, д, J = 8,0 Гц), 7,60-7,65 (3H, м), 8,47 (1H, с), 8,97 (1H, с), 11,54 (1H, уш.).
325		**Способ C,** чистота составляет 97,4%, ВУ = 2,117 мин; МС рассчит.: 485,1; МС найдено: 486,0 $[M + H]^+$.	δ: 0,91 (3H, с), 0,93 (3H, с), 1,81-1,92 (1H, м), 2,75 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,91 (3H, с), 7,23 (1H, д, J = 8,8 Гц), 7,54 (1H, дд, J = 8,6, 2,0 Гц), 7,63 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,50 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,96 (1H, д, J = 1,6 Гц), 11,84 (1H, уш.).
326		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,911 мин; МС рассчит.: 471,1; МС найдено: 472,0 $[M + H]^+$.	δ: 1,32 (6H, д, J = 6,4 Гц), 3,36-3,39 (1H, м), 3,91 (3H, с), 7,23 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,51 (1H, д, J = 8,4 Гц), 7,59 (1H, с), 8,50 (1H, с), 8,98 (1H, с), 11,85 (1H, уш.).
327		**Способ C,** чистота составляет 96,9%, ВУ = 1,963 мин; МС рассчит.: 543,0; МС найдено: 544,0 $[M + H]^+$.	δ: 0,93 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,86-1,89 (1H, м), 2,73 (2H, д, J = 7,2 Гц), 3,35 (3H, с), 3,72 (2H, т, J = 4,4 Гц), 4,23 (2H, т, J = 4,4 Гц), 7,17-7,24 (2H, м), 7,49-7,52 (1H, м), 7,60-7,63 (3H, м), 8,45 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J = 2,4 Гц), 11,53 (1H, с), 14,29 (1H, с).
328		**Способ C,** чистота составляет 97,6%, ВУ = 1,918 мин; МС рассчит.: 556,1; МС найдено:	δ: 0,91 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,85-1,88 (1H, м), 2,71 (2H, д, J = 6,8 Гц), 2,92 (6H, с), 3,58 (2H, д, J = 4,0 Гц), 4,49 (2H, т, J = 4,0 Гц), 7,16 (1H, т, J = 4,4 Гц), 7,28 (1H, т, J =

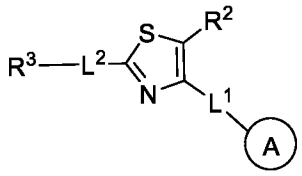
I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}Н ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
		557,0 [M + H] $^+$.	8,8 Гц), 7,53-7,57 (3H, м), 7,65 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,43 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,75 (1H, д, J = 2,4 Гц), 13,36 (1H, уш.).
329		**Способ C,** чистота составляет 91,5%, ВУ = 1,790 мин; МС рассчит.: 542,1; МС найдено: 542,9 [M + H] $^+$.	δ: 0,93 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,87-1,90 (1H, м), 2,72 (2H, д, J = 6,8 Гц), 4,61 (2H, с), 7,07-7,16 (2H, м), 7,41 (1H, д, J = 11,2 Гц), 7,50-7,54 (4H, м), 7,65 (1H, д, J = 2,0 Гц), 8,63 (1H, д, J = 2,8 Гц), 14,68 (1H, уш.).
330		**Способ C,** чистота составляет 96,1%, ВУ = 2,190 мин; МС рассчит.: 513,0; МС найдено: 513,8 [M + H] $^+$.	δ: 0,93 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,39 (3H, т, J = 6,8 Гц), 1,86-1,91 (1H, м), 2,73 (2H, д, J = 6,8 Гц), 4,16 (2H, кв, J = 6,8 Гц), 7,17-7,22 (2H, м), 7,51 (1H, дкв, J = 8,4, 2,0 Гц), 7,60-7,64 (3H, м), 8,45 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,92 (1H, д, J = 2,4 Гц), 11,65 (1H, уш.), 14,35 (1H, уш.).
331		**Способ C,** чистота составляет 90,6%, ВУ = 1,997 мин; МС рассчит.: 529,0; МС найдено: 529,8 [M + H] $^+$.	δ: 0,93 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,92-1,95 (1H, м), 2,74 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,77 (2H, т, J = 4,8 Гц), 4,13 (2H, т, J = 4,8 Гц), 7,17-7,25 (2H, м), 7,51 (1H, дкв, J = 8,6, 2,0 Гц), 7,60-7,65 (3H, м), 8,46 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,93 (1H, д, J = 2,0 Гц), 11,56 (1H, уш.), 14,33 (1H, уш.).
332		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 2,237 мин; МС рассчит.: 539,1; МС найдено: 539,8 [M + H] $^+$.	δ: 0,36-0,40 (2H, м), 0,58-0,63 (2H, м), 0,93 (6H, д, J = 6,4 Гц), 1,26-1,30 (1H, м), 1,84-1,91 (1H, м), 2,72 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,96 (2H, д, J = 7,2 Гц), 7,13-7,19 (2H, м), 7,49-7,53 (3H, м), 7,62 (1H, д, J = 2,0

I#	Химическая структура	ЖХ-МС	^{1}H ЯМР (400 МГц, d_6-ДМСО)
			Гц), 8,39 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,62 (1H, д, J = 2,4 Гц), 14,64 (1H, с).
333		**Способ C,** чистота составляет 100%, ВУ = 1,915 мин; МС рассчит.: 465,1; МС найдено: 466,0 $[M + H]^+$.	δ: 0,92 (6H, д, J = 6,8 Гц), 1,84-1,90 (1H, м), 2,73 (2H, д, J = 6,8 Гц), 3,80 (3H, с), 7,01 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,17 (1H, дд, J = 4,8, 4,0 Гц), 7,53 (2H, д, J = 8,8 Гц), 7,57-7,60 (2H, м), 8,44 (1H, д, J = 2,4 Гц), 8,83 (1H, уш.).

[00718] Несмотря на то, что в данном документе описан ряд вариантов осуществления данного изобретения, очевидно, что основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по данному изобретению. Поэтому следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться спецификацией и прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**:



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)- или $-S(O)_2-$;

R^2 представляет собой галоген, R, -OR, -SR, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2OR$ или $-S(O)_2N(R)_2$;

L^2 представляет собой связь или необязательно замещенную C_{1-8} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2, 3 или 4 метиленовых звена углеводородной цепи необязательно и независимо заменены на –O-, -S-, –N(R)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$ или –Cy-;

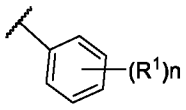
R^3 представляет собой –CN, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -N(R)-C(O)-R, -N(R)-C(O)-OR, $-S(O)_2-N(R)_2$, $-S(O)_2-N(R)-C(O)R$, $-C(O)-N(R)-S(O)_2R$, $-C(=NR)-N(R)_2$, $-N(R)-C(=NR)-N(R)_2$ или 5–6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, независимо имеющее 1–4 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы;

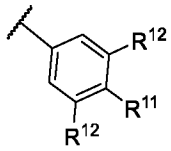
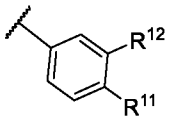
-Cy- представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фенилена, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода и серы, 8–10-членного бициклического ароматического карбоциклического кольца или 8–10-членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную $–C_{1-6}$ алифатическую группу или необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца или 3–6-членного моноциклического, насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п. 1, в котором кольцо A представляет собой необязательно замещенный фенил.

3. Соединение по п. 2, в котором кольцо A представляет собой , где каждый R^1 независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$; n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

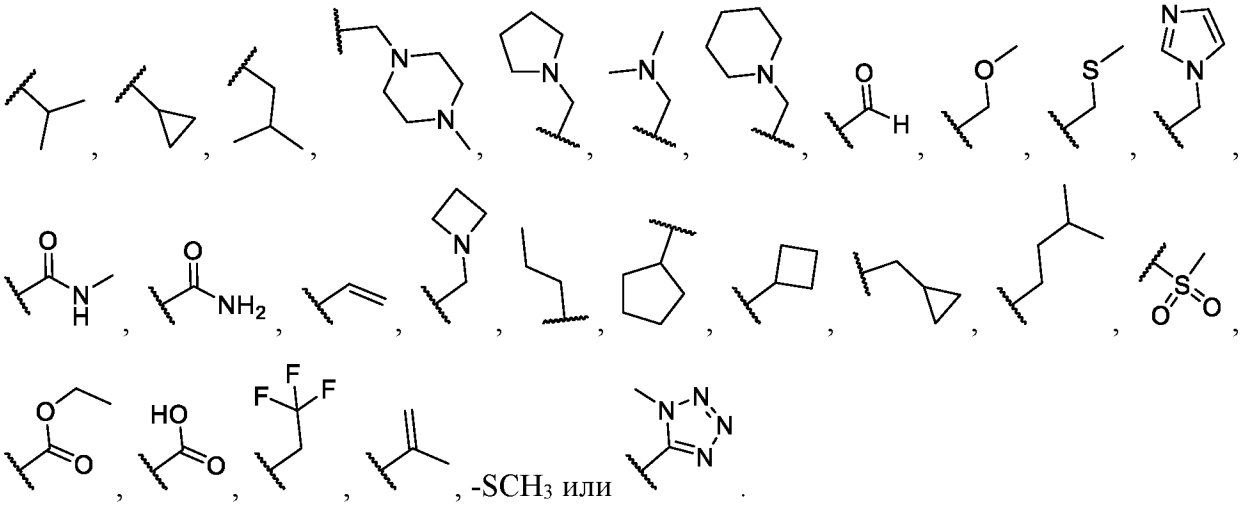
4. Соединение по п. 2, в котором кольцо A представляет собой  или , где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$.

5. Соединение по п. 4, в котором по меньшей мере один из R^{12} не является водородом.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L^1 представляет собой связь.

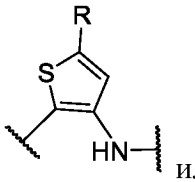
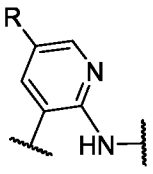
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 не является водородом.

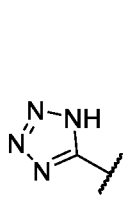
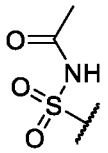
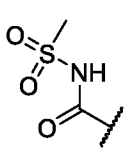
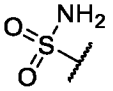
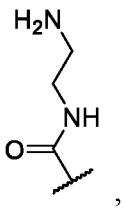
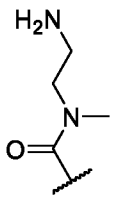
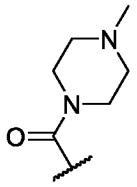
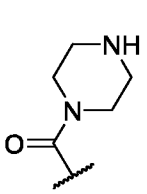
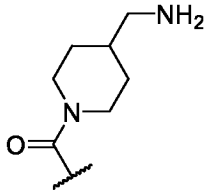
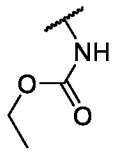
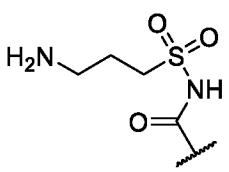
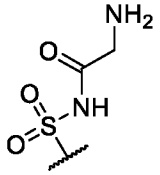
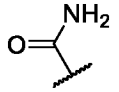
8. Соединение по п. 7, где R^2 представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

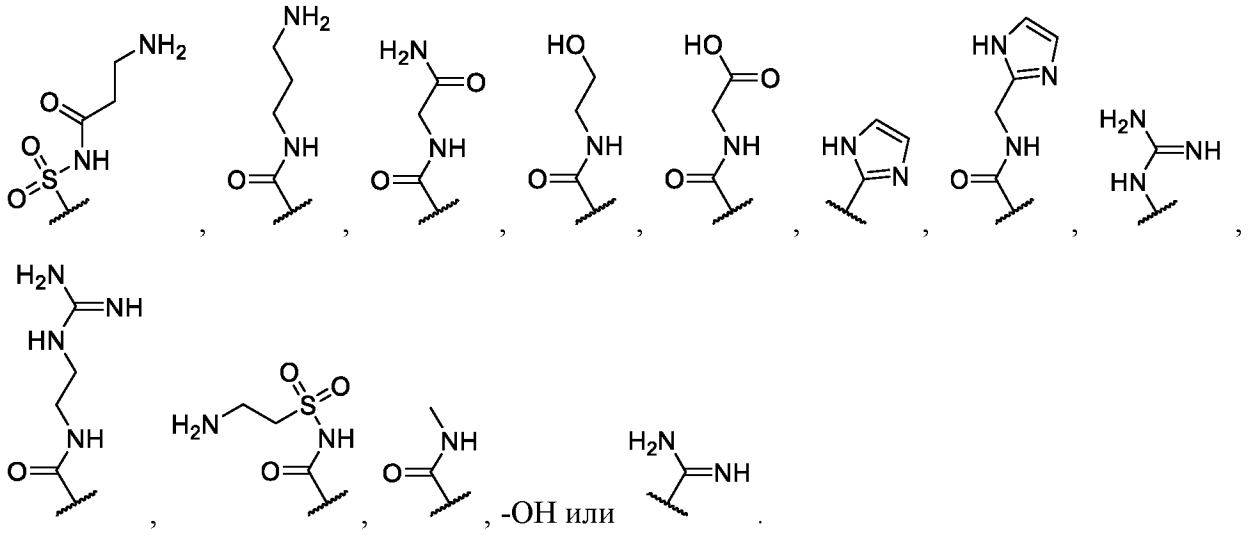
9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^2 представляет собой H, , -SCH_3 или .

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где L^2 не присоединяется к тиазольному фрагменту через карбоксамидный, сульфонамидный или диазольный фрагмент.

11. Соединение по п. 10, где L^2 представляет собой

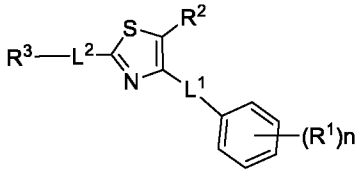
 или .

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^3 представляет собой –COOH, –CN, , , , , , , , , , , , , ,



13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R представляет собой водород или необязательно замещенную –C_{1-6} алифатическую группу.

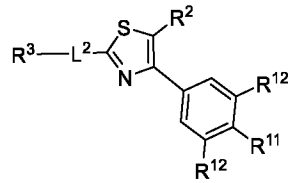
14. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы **II**:



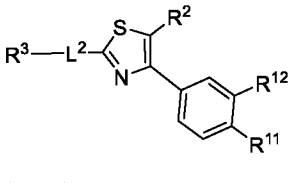
(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 независимо представляет собой галоген, R, -$N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или -$S(O)_2$R, а n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

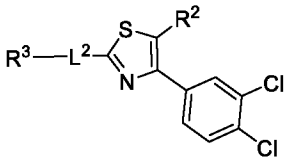
15. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формул **II-a** – **II-d**:



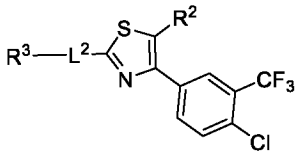
(II-a)



(II-b)



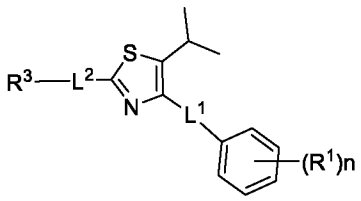
(II-c)



(II-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, -$N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или -$S(O)_2$R.

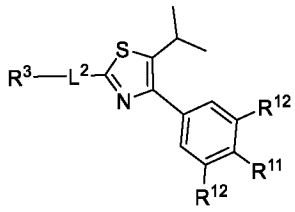
16. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы **III**:



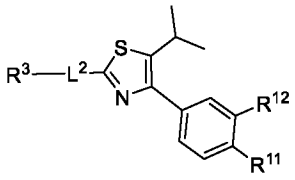
(III)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$, а n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

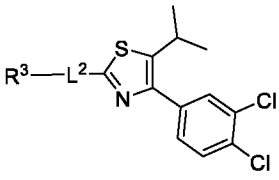
17. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формул **III-a** – **III-d**:



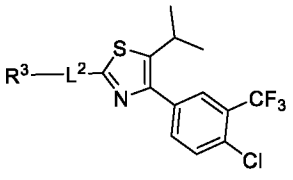
(III-a)



(III-b)



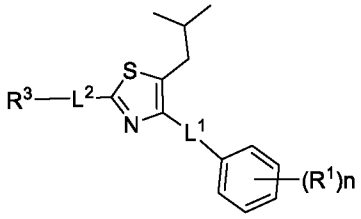
(III-c)



(III-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$.

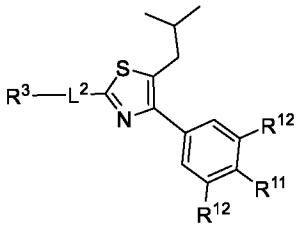
18. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы **IV**:



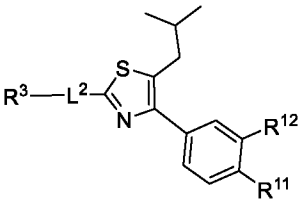
(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$, а n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

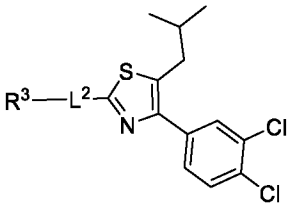
19. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формул **IV-a** – **IV-d**:



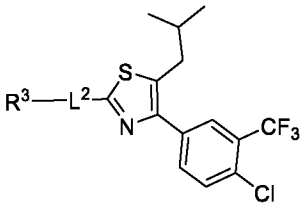
(IV-a)



(IV-b)



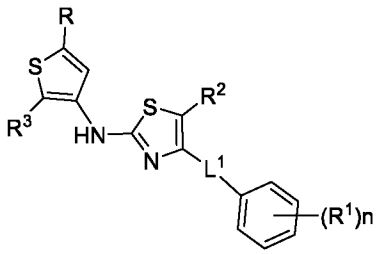
(IV-c)



(IV-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$.

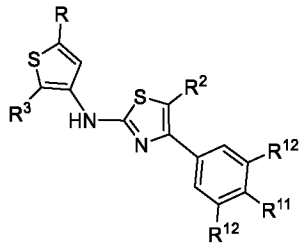
20. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы **V**:



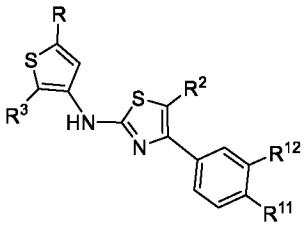
(V)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$, а n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

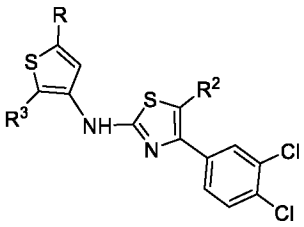
21. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формул **V-a** – **V-d**:



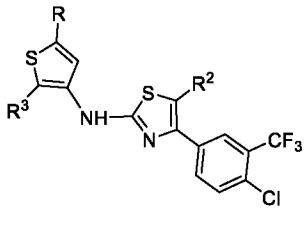
(V-a)



(V-b)



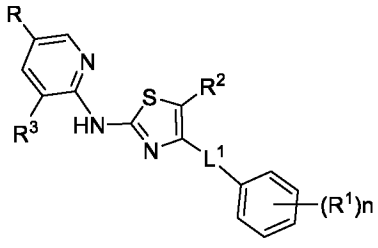
(V-c)



(V-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$.

22. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы **VI**:

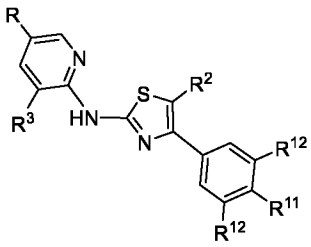


(VI)

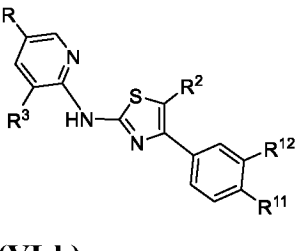
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$, а n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

23. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формул **VI-a** –

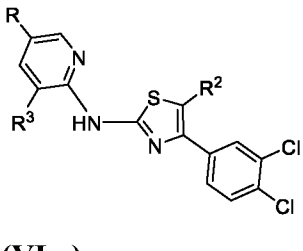
VI-d:



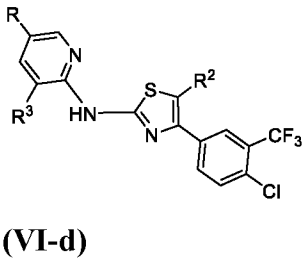
(VI-a)



(VI-b)



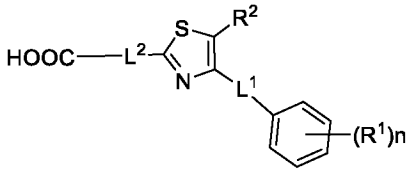
(VI-c)



(VI-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$.

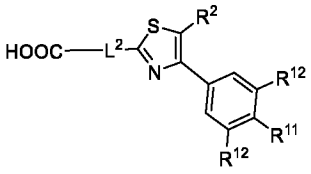
24. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формулы **VII**:



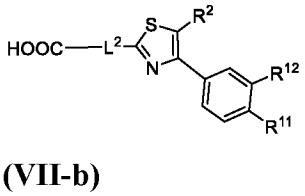
(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$, а n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

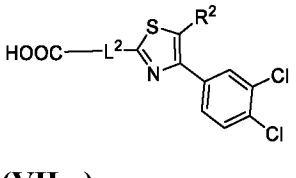
25. Соединение по п. 1, причем соединение представляет собой соединение формул **VII-a – VII-d**:



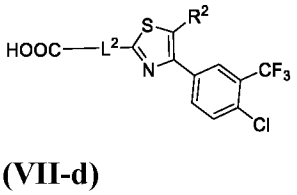
(VII-a)



(VII-b)



(VII-c)



(VII-d)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, R, $-N(R)_2$, -OR, -SR, -C(O)OR или $-S(O)_2R$.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из таблицы 1.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант носитель или несущую среду.

28. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемой соли.