(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292996 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.16

(22) Дата подачи заявки
2021.04.20

(51) Int. Cl. ***C07D 277/38*** (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОТИАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DGKζ ДЛЯ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ

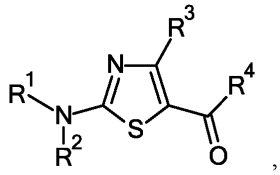
(31) **20171280.9**
(32) **2020.04.24**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/060167**
(87) **WO 2021/214019 2021.10.28**

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Шмес Норберт, Рён Ульрике, Кирххофф Деннис, Петерсен Кирстин, Нгуен Тхи Тхань Уен, Грес Марайке, Вербек Николя, Бёмер Ульф, Бадер Беньямин, Штёкигт Детлеф, Коземунд Дирк, Оффринга Ринк, Линк Коринна, Новак-Реппель Катрин (DE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение охватывает аминотиазольные соединения общей формулы (I)



,

в которой R^1, R^2, R^3 и R^4 являются такими, как определено в изобретении, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для изготовления фармацевтических композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности нарушений, регулируемых диацилглицеринкиназой дзета (DGKζ), в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

202292996 A1

202292996 A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОТИАЗОЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ DGKZETA ДЛЯ ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ

Настоящее изобретение охватывает замещенные аминотиазольные соединения общей формулы (I) согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для изготовления фармацевтических композиций для лечения или профилактики заболеваний, в частности, нарушений, регулируемых диацилглицеринкиназой дзета (DGKzeta, DGKζ), в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Соединения общей формулы (I) ингибируют DGKζ и, тем самым, усиливают опосредованный Т-клетками иммунный ответ. Это является новой стратегией использования собственной иммунной системы пациента для преодоления стратегий уклонения от иммунного ответа, используемых многими неопластическими нарушениями, соответственно злокачественным новообразованием, и, тем самым усиления противоопухолевого иммунитета. Более того, указанные соединения применяют, в частности, для лечения нарушений, таких как вирусные инфекции или состояния с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений общей формулы (I) для изготовления фармацевтических композиций для усиления опосредованного Т-клетками иммунного ответа.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений общей формулы (I) для изготовления фармацевтических композиций для лечения злокачественных новообразований.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений общей формулы (I) для изготовления фармацевтических композиций

для лечения или профилактики вирусных инфекций, лимфопролиферативных нарушений, астмы, глазных болезней и диабета 2 типа/резистентности к инсулину.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Диацилглицеринкиназы (DGK) представляют собой семейство ферментов, которые катализируют фосфорилирование мембранного липида sn-1,2-диацилглицерина (DAG) с образованием фосфатидной кислоты (PA) (T.O. Eichmann и A. Lass, Cell. Mol. Life Sci. 2015, 72, 3931-3952). В Т-клетках, DAG образуется ниже Т-клеточного рецептора (TCR) после активации изоформы гамма-1 фосфолипазы C (PLCγ1) и расщепления фосфатидилинозитол 4,5-бифосфата (PIP2) на DAG и дополнительный вторичный мессенджер, инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3) (S. Krishna и X.-P. Zhong, Front. Immunol. 2013, 4, 178). В то время как IP3 является важным для содействия высвобождению кальция из эндоплазматического ретикулума, DAG взаимодействует с другими белками, важными для TCR передачи сигналов, такими как протеинкиназа Cθ (E. J. Quann и др., Nat. Immunol. 2011, 12 (7), 647-654) и Ras-активирующий белок RasGRP1 (S. Krishna и X.-P. Zhong, Front. Immunol. 2013, 4, 178). Хотя известно, что в Т-клетках присутствуют три изоформы DGK [DGKα (DGKalpha), DGKδ (DGKdelta) и DGKζ (DGKzeta)], считается, что только две из них, DGKα и DGKζ, играют важную роль в содействии метаболизму DAG ниже TCR (R. P. Joshi и G. A. Koretzky, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14 (4), 6649-6673).

Целенаправленное воздействие на активность DGKζ в Т-клетках, либо путем делеции в зародышевой линии, либо с помощью химических ингибиторов, приводит к усиленной и устойчивой передаче сигналов ниже Т-клеток, о чем свидетельствует пролонгированное фосфорилирование расположенных ниже молекул, таких как регулируемые внеклеточными сигналами киназы 1/2 (ERK1/2) и NFκB (X.-P.-Zhong и др., Nat. Immunol. 2003, 4, 882-890; B. A. Olenchock и др., Nat. Immunol. 2006, 7 (11), 1174-1181; M. J. Riese и др., J. Biol. Chem. 2011, 286, 5254-5265; E. M. Wesley и др., ImmunoHorizons 2018, 2 (4), 107-118).

Делеция DGKζ в Т-клетках приводит к повышенному продуцированию эффекторных цитокинов, таких как IL2, IFNγ, и усиленной пролиферации (X.-P.

Zhong и др., Nat. Immunol. 2003, 4, 882-890; B. A. Olenchock и др., Nat. Immunol. 2006, 7 (11), 1174-1181, E. M. Riese и др., J. Biol. Chem. 2011, 286, 5254-5264).

Адоптивный перенос Т-клеток с дефицитом DGKζ снижал тяжесть лейкемии после инокуляции клеток лейкемии C1498.SIY по сравнению с контролем. Помимо этого, Т-клетки с дефицитом DGKζ по меньшей мере частично устойчивы к опосредованным PD1 ингибирующим сигналам (W. Jing и др., Cancer Res. 2017, 77 (20), 5676-5686). Кроме того, у мышей с дефицитом DGKζ размеры опухолей уменьшались по сравнению с контролем после ортотопической инъекции опухоли в исследовании на модели опухоли поджелудочной железы (E. M. Wesley и др., ImmunoHorizons, 2018, 2 (4), 107-118). Помимо этого, S. Wee и др. инокулировали мышей C57BL/6 различными клеточными линиями сингенных опухолей - MC38 карциномы ободочной кишки, B16F1 меланомы и C1498 лейкемии - и анализировали выживаемость и рост опухолей среди мышей с дефицитом DGKζ в присутствии или отсутствие анти-PD1 лечения. DGKζ-/- мыши подавляли рост подкожно имплантированных опухолевых клеток в трех модельных системах, и комбинация дефицита DGKζ и анти-PD1 была аддитивной в случае контроля опухоли (S. Wee и др., Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; Cancer Res. 2019, 79 (13-е дополнение): реферат № 936).

Эти данные свидетельствуют о том, что DGKζ может служить пригодной мишенью для усиления противоопухолевой активности Т-клеток.

Кроме того, адоптивный перенос CAR (химерный антигенный рецептор) Т-клеток с дефицитом DGKζ продемонстрировал повышенную эффективность по сравнению с CAR Т-клетками дикого типа при лечении мезотелиомы мышей (M. J. Riese и др., Cancer Res. 2013, 73 (12), 3566-3577) и на ксенотрансплантатной модели глиобластомы у мышей в комбинации с DGKα нокаутом (I.-Y. Jung и др., Cancer Res. 2018, 78 (16), 4692-4703).

Помимо этого, у мышей с дефицитом DGKζ формировался более устойчивый иммунный ответ на инфицирование вирусом лимфатического хориоменингита, чем у мышей дикого типа (X.-P. Zhong и др., Nat. Immunol. 2003, 4, 882-890).

DGKζ также имеет отношение к клеткам - натуральным киллерам (NK). При стимуляции посредством многочисленных активирующих рецепторов, NK

клетки мышей, не содержащие DGKζ, демонстрируют повышенное продуцирование цитокинов и дегрануляцию ERK-зависимым образом. Кроме того, они обладают улучшенными цитотоксическими функциями в отношении клеточных линий опухолей (E. Yang и др. J. Immunol. 2016, 197(3), 934-41).

Помимо регуляции иммунных клеток, DGKζ также играет роль в развитии злокачественного новообразования, опосредуя многочисленные аспекты развития раковых клеток, включая пролиферацию, апоптоз, выживаемость, инвазию и онкогенный потенциал, например, в моделях остеосаркомы, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, глиомы и лейкемии (W. Yu и др., Front. Oncol. 2019, 8:655; K. Cai и др., BMC Cancer 2014, 14:208; J. Diao и др., Mol. Neurobiol. 2016; 53, 5425-35; H. Li и др. Pharmazie 2019, 74(7): 418-422).

Кроме того, нокаут DGKζ уменьшал как воспаление дыхательных путей, так и гиперреактивность дыхательных путей у мышей, а также уменьшал бронхоконстрикцию образцов дыхательных путей человека *in vitro* путем блокирования дифференцировки Т-хелперов 2 (TH2) (B. A. Singh и др., Sci. Signal. 2019, 12: eaax3332).

Взятые вместе, результаты этих исследований доказывают, что ограничение активности DGKζ в Т-клетках и опухолевых клетках может оказаться ценным для генерации более энергичных иммунных ответов против патогенов и опухолей, а также для уменьшения интенсивности Th2-зависимых (ауто-)иммунных заболеваний (для восстановления баланса иммунной системы).

Более того, ингибирование DGKα имеет возможность обратить вспять опасную для жизни иммунопатологию, связанную с вирусом Эпштейна-Барра (EBV), которая возникает у пациентов с Х-сцепленным лимфопролиферативным заболеванием (XLP-1) (E. Ruffo и др., Sci. Transl. Med. 2016, 8: (321):321ra7; S. Velnati и др., Eur. J. Med. Chem. 2019, 164, 378-390). Исходя из механизма действия, лежащего в основе этого, можно предположить, что ингибирование DGKζ будет иметь аналогичный эффект.

DGKα-ингибитор II (R59949) способен подавлять неоваскуляризацию сетчатки и защищать астроциты сетчатки в модели индуцированной кислородом ретинопатии (L. Yang и др., J. Mol. Neurosci. 2015, 56, 78-88). Кроме того, исходя

из лежащего в основе механизма действия, можно предположить, что ингибирование DGKζ будет иметь аналогичный эффект.

В исследовании на DGKζ-нокаутной мыши было показано, что дефицит DGKζ усиливает защиту от резистентности к инсулину (B. Benziane и др., J. Lipid Res. 2017, 58 (12), 2324–2333).

В заключение, ингибирование активности DGKζ обладает терапевтическим потенциалом для целенаправленного воздействия на опухоли непосредственно, а также для лечения вирусных инфекций, лимфопролиферативных нарушений, астмы, глазных болезней и диабета 2 типа/резистентности к инсулину.

Уровень техники

Публикации WO2020/006016 и WO2020/006018 описывают нафтиридиноновые соединения в качестве активаторов Т-клеток, ингибирующие активность DGKα и/или DGKζ, которые пригодны для лечения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как злокачественное новообразование. WO2021/041588 описывает пиридопиримидинонильные соединения в качестве активаторов Т-клеток, ингибирующие активность DGKα и/или DGKζ, для лечения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как злокачественное новообразование.

2,4,5-тризамещенные триазольные производные, отличающиеся замещенной аминогруппой, присоединенной к С-2 тиазольного ядра, были раскрыты в опубликованных заявках на патенты в различных технических контекстах, но не в контексте ингибирования DGK.

Публикация WO 2014/181287 раскрывает гетероциклильные соединения в качестве ингибиторов интерлейкина 17 и фактора некроза опухоли-альфа.

WO 2014/173904 раскрывает соединения, обладающие антибактериальной активностью.

WO 2009/149054 раскрывает низкомолекулярные ингибиторы для лечения или предотвращения инфицирования лихорадкой денге.

WO 2007/130075 раскрывает производные аминотиазола в качестве ингибиторов стеароил-КоА-десатуразы человека.

WO 2012/064715 раскрывает композиции и способы, относящиеся к соединениям, активирующим фактор транскрипции теплового шока, и их целям.

WO 2005/103022 раскрывает замещенные тиазольные и пиримидиновые производные в качестве модуляторов рецепторов меланокортина.

CN 106109467 раскрывает медицинское применение ароматических соединений, включая тиазолы, для лечения туберкулеза, резистентного к лечению пиразинамидами.

WO 2015/199206 раскрывает соединения, производные шестичленных колец, в качестве ингибиторов TRPV4.

WO 2015/046193 раскрывает ароматические гетероциклические амины в качестве ингибиторов TRPV4.

CN 103159695 раскрывает тиазольные соединения, способные сдерживать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и эффективные в отношении резистентных к лекарственным средствам штаммов вируса ВИЧ.

WO 2013/056684 раскрывает производные тиазола в качестве ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH).

WO 2013/033037 раскрывает соединения различных хемотипов, среди прочего производные тиазола, в качестве антиприонных соединений.

WO 2012/075393 раскрывает соединения различных хемотипов, среди прочего производные тиазола, в качестве активаторов протеасомального разрушения.

JP 2011032254 раскрывает соединения различных хемотипов, среди прочего производные тиазола, в качестве средств борьбы с вредителями.

WO 2009/041790 раскрывает 2,4,5-тризамещенные тиазольные производные в качестве ингибиторов сфингозилфосфорилхолиновых (SPC) рецепторов для лечения воспалительных заболеваний.

WO 2008/090382 раскрывает производные тиазола и оксазола для применения для лечения прионных заболеваний, злокачественных новообразований и состояний центральной нервной системы, а также для регуляции стволовых клеток.

WO 2007/022415 раскрывает замещенные 2-аминотиазолы для лечения нейродегенеративных заболеваний.

WO 2006/122011 раскрывает тиазольные соединения и способы их применения для лечения вирусных инфекций, в частности, вирусных инфекций гепатита С.

WO 2006/078287 раскрывает производные различных 5-членных гетероаренов, среди прочего тиазолов, в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы 4B.

WO 2005/102318, WO 2005/102325, WO 2005/102326, WO 2005/102346, WO 2005/102455, WO 2005/112920, WO 2005/115304 и WO 2005/115385 все касаются ингибиторов c-Kit различных хемотипов, включая 2-аминотиазольные производные, и различных вариантов их применения.

EP 1543824 и US 2005/0137239 раскрывают производные тиазола для противодействия гликации.

WO 2004/014884 раскрывает производные тиазола в качестве лигандов рецепторов нейропептида Y.

WO 2019/133445 раскрывает производные аминотиазола в качестве ингибиторов ванина-1.

WO 2021/043966 раскрывает замещенные пятичленные азотсодержащие гетероарильные соединения в качестве ингибиторов семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), в частности, содержащего пириновый домен белка 3 (NLRP3).

2,4,5-тризамещенные триазольные производные, структурно родственные в известной степени соединениям настоящего изобретения, но все же структурно отличающиеся, также были раскрыты в нескольких научных публикациях.

Публикация D. Kikelj и U. Urleb, Science of Synthesis (2002), 11, 627-833, представляет собой общий обзор синтеза тиазолов. Подавляющее большинство раскрытых конкретных соединений, кроме наличия тиазольного ядра, которое присутствует и в соединениях настоящего изобретения, структурно далеки от последних. Несколько индивидуальных соединений, раскрытых в ней, а именно соединения, раскрытые на сс. 651, 681-683 и 719, включая {4-метил-2-[метил(фенил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон, являются структурно родственными в известной степени соединениям настоящего изобретения, но все же структурно отличаются.

2,4,5-тризамещенные триазольные производные, структурно родственные в известной степени соединениям настоящего изобретения, но все же структурно отличающиеся, также были раскрыты в нескольких статьях в журналах.

Ни одна из статей в журналах, перечисленных ниже, которые также раскрывают некоторые соединения, которые являются структурно родственными

в известной степени соединениям настоящего изобретения, но все же структурно отличаются, не раскрывает терапевтическое или фармацевтическое применение соединений, раскрытых в них.

S. Titus и др., Tetrahedron Lett. 2014, 55, 5465-5467, раскрывают четырехкомпонентный синтез 4-гидразинотиазольных производных.

T. N. Birkinshaw и др., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 2209-2212, раскрывают спектрометрические и химические исследования 5-ацил и 5-нитрозо-2-(N,N-дизамещенный амино)тиазолов.

R. A. Funnell и др., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987, 2311-2315, раскрывают исследование образования изомерных 2-(N,N-дизамещенный амино)тиазол-5-илкетонов.

J. C. Brindley и др., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1987, 1153-1158, раскрывают превращение N'-замещенных N-ацил- и N-имидоил-тиомочевин в 2-(N,N-дизамещенный амино)тиазол-5-илкетоны.

G. D. Meakins и др., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1984, 837-838, раскрывают химическую реакцию, неожиданно приводящую к получению 5-бензоил-4-метил-2-(N-метил-N-фениламино)тиазола.

K. Akiba и др., Tetrahedron Lett. 1975, 7, 459-462, раскрывают синтез определенных 2-ариламинотиазолов путем 1,3-циклоприсоединения 4-арил-3-арилимино-5-имино-1,2-4-тиадиазолидина (также известного как основание Гектора) и ацетиленов.

В заключение, три структуры, которые являются структурно родственными в известной степени соединениям настоящего изобретения, но все же структурно отличаются, раскрыты в базе данных Chemical Abstracts Registry (CAS Registry®) под регистрационными номерами CAS 1349635-19-3, 1349215-57-1 и 1348293-02-6, все без ссылок и без указания на техническое применение.

Однако уровень техники не описывает:

- специфических замещенных аминотиазольных соединений общей формулы (I) настоящего изобретения согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, т.е. соединений, имеющих 2-аминотиазольное ядро, несущее:
- необязательно замещенную бензоильную или 6-членную гетероароильную группу, присоединенную к C-5,
- $-NH_2$ или метильную группу, присоединенную к C-4,

- и (i) необязательно замещенную фенильную или 5- или 6-членную гетероарильную группу и (ii) алкильную группу, латерально замещенную группой $-S(=O)_2-NH_2$ или, в частности, $-C(=O)-NH_2$, где обе (i) и (ii) присоединены к атому азота, присоединенному к C-2, и где указанная латерально замещенная алкильная группа является существенной для мощного ингибирования DGKζ, как показано в сравнительных экспериментах ниже,

или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов, солей или смесей таковых, согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, которые в дальнейшем называются "соединения общей формулы (I)" или "соединения настоящего изобретения",

- или их фармакологическую активность.

Публикация WO 2021/028382, относящаяся к другому хемотипу (соединения [1,2,4]триазоло[1.5-c]хиназолин-5-амина) в соответствии с формулой (I) и рефератом, раскрывает название отдельного соединения N^2-(4-амино-5-бензоил-1,3-тиазол-2-ил)-N^2-(3-метилфенил)аланинамида, без обеспечения протокола синтеза и без биологических данных, относящихся к указанному названию соединения.

Существует потребность в обеспечении новых соединений, обладающих профилактическими и терапевтическими свойствами.

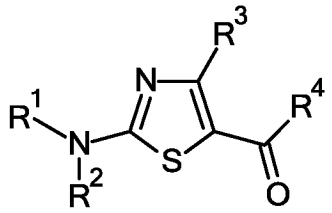
Соответственно, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, применяемых для профилактического и терапевтического применения при нарушениях, регулируемых DGKζ, иммуностимулирующим или иммуномодулирующим Т-клетки образом. Нарушения, регулируемые DGKζ, включают состояния с разрегулированными иммунными ответами, в частности, в иммунологически супрессированном микроокружении опухоли при злокачественном новообразовании, аутоиммунные заболевания, вирусные инфекции, а также другие нарушения, связанные с аберрантной передачей сигналов DGKζ. Указанные соединения можно применять в качестве единственного средства или в комбинации с другими активными компонентами.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и выгодными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют белок DGKζ и, тем самым, усиливают опосредованный Т-клетками иммунитет. Соответственно, они обеспечивают новые структуры для лечения заболеваний млекопитающих, включая людей, в частности, злокачественных новообразований, и следовательно, могут применяться для лечения или профилактики гиперпролиферативных нарушений, таких как, например, злокачественное новообразование.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I):



(I),

в которой:

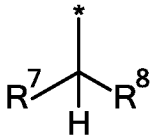
R^1 представляет собой фенильную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-алкокси, (фенил)-(C_1-C_3-алкокси)-, C_1-C_6-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или 6-членной гетероарильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -$(CH_2)_2$-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, -O-CH_2-CF_2-O- и -O-CF_2-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_3-алкила)-, ((R^9)O)-(C_1-C_6-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_3-C_7-циклоалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, ((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-алкила)-, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$, $-S(=O)_n-R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)-OR^{17}$ и 5- или 6-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из атома галогена и метильной группы,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или 6-членной гетероарильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CF_2-O-$ и $-O-CF_2-CF_2-O-$;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или

группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу, выбранную из -C(=O)-NH_2 и -$S(=O)_2$-NH_2;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_2-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, ((C_1-C_3-алкил)-C(=O)-O)-C_2-C_3-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}), -C(=O)-N(R^{20})(R^{21}), фенильной группы и 5- или 6-членной гетероарильной группы,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе, и 5- или 6-членная гетероарильная группа в рамках указанной (5- или 6-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы и указанная 5- или 6-членная гетероарильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-C_3-алкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-O-C(=O)-, фенильной группы и 5- или 6-членной гетероарильной группы,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_7-циклоалкил в рамках указанных (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_3-алкильной)- и (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и где указанная фенильная группа и указанная 5- или 6-членная гетероарильная группа, и фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-O-C(=O)-групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель

независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 5-11-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила и фенила,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-11-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-11-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

и где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 5-11-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из

циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_3-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены на заместитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышается. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равным нулю или отличаться от нуля. Если не указано иначе, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, какое можно разместить путем замены каждого атома водорода заместителем, не являющимся водородом, на любом доступном атоме углерода или азота. Обычно, число необязательных заместителей, если они присутствуют, может быть равно 1, 2, 3 или 4, в частности, 1, 2 или 3.

В случаях, когда группы в соединениях в соответствии с изобретением являются замещенными, указанные группы могут быть монозамещенными или полизамещенными заместителем(-ями), если не указано иное. В рамках настоящего изобретения, значения всех групп, которые встречаются многократно, являются независимыми друг от друга. Группы в соединениях в соответствии с изобретением могут быть замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, в частности, одним заместителем.

Используемый в данной заявке, заместитель оксо представляет собой атом кислорода, который присоединен к атому углерода или к атому серы через двойную связь.

Если составной заместитель состоит из более чем одной части, как, например, (C_1-C_2-алкокси)-(C_1-C_6-алкил)-, отдельно взятая часть может быть присоединена в любом подходящем положении указанного составного заместителя, например, C_1-C_2-алкокси часть может быть присоединена к любому подходящему атому углерода C_1-C_6-алкильной части указанной (C_1-C_2-алкокси)-(C_1-C_6-алкильной)- группы. Дефис в начале или в конце такого составного заместителя указывает точку присоединения указанного составного заместителя к остальной части молекулы. Если кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или несколько гетероатомов, таких как, например, атомы азота, кислорода или серы, замещено заместителем, указанный заместитель может быть присоединен в любом подходящем положении указанного кольца, независимо от того, присоединен ли он к подходящему атому углерода и/или к подходящему гетероатому.

Термин "содержащий" или "включающий", при использовании в описании включает "состоящий из".

Если в настоящем тексте любой элемент упоминается в виде "как упомянуто в данной заявке", это означает, что он может быть упомянут в любом месте настоящего текста.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения:

Термин "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома.

Термин "C_1-C_6-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метильную, этильную, пропильную,

изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную, пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, неопентильную, 1,1-диметилпропильную, гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную или 1,3-диметилбутильную группу, или ее изомер. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода ("C_1-C_4-алкил"), например, означает метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную или *трет*-бутильную группу, более конкретно, 1, 2 или 3 атома углерода ("C_1-C_3-алкил"), например, означает метильную, этильную, *н*-пропильную или изопропильную группу, более конкретно, 1 или 2 атома углерода ("C_1-C_2-алкил"), например, означает метильную или этильную группу.

Термин "C_1-C_4-гидроксиалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C_1-C_4-алкил" определен выше, и в которой 1 или 2 атома водорода заменены на гидрокси группу(-ы), например, означает гидроксиметильную, 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 1,2-дигидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропильную, 1-гидроксипропан-2-ильную, 2-гидроксипропан-2-ильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидроксибутильную, 2-гидроксибутильную, 3-гидроксибутильную, 4-гидроксибутильную группу, или ее изомер.

Термин "C_1-C_6-галогеналкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C_1-C_6-алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению, и в которой один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная C_1-C_6-галогеналкильная группа означает, например, фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, 2-фторэтильную, 2,2-дифторэтильную, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтильную, 3,3,3-трифторпропильную или 1,3-дифторпропан-2-ильную группу.

Термин "C_1-C_6-алкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (C_1-C_6-алкил)-O-, где термин "C_1-C_6-алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению, например, метокси, этокси, *н*-пропокси, изопропокси, *н*-бутокси, *втор*-бутокси, изобутокси, *трет*-бутокси, пентилокси, изопентилокси или *н*-гексилокси группу, или ее изомер.

Термин "C_1-C_6-галогеналкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C_1-C_6-алкокси группу согласно вышеприведенному определению, в которой один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная C_1-C_6-галогеналкокси группа означает, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин "C_3-C_4-алкенил" означает линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну или две двойные связи, и которая имеет 3 или 4 атома углерода. Указанная алкенильная группа означает, например, проп-2-ен-1-ильную (или "аллил"), проп-1-ен-1-ильную, бут-3-енильную, бут-2-енильную или бут-1-енильную группу.

Термин "C_3-C_4-алкинил" означает линейную или разветвленную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь, и которая содержит 3 или 4 атома углерода. Указанная C_3-C_4-алкинильная группа означает, например, проп-1-инильную, проп-2-инильную (или "пропаргил"), бут-1-инильную, бут-2-инильную или бут-3-инильную группу.

Термин "C_3-C_7-циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов углерода ("C_3-C_7-циклоалкил"). Указанная C_3-C_7-циклоалкильная группа означает, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную или циклогептильную группу.

Термин "бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил" означает спироциклоалкильную, конденсированную C_6-C_{10}-циклоалкильную или мостиковую C_7-C_{10}-циклоалкильную группу согласно приведенному ниже определению:

Термин "спироциклоалкил" означает бициклическую, насыщенную, одновалентную C_5-C_{11} углеводородную группу, в которой два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, и где указанная бициклическая углеводородная группа содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, причем указанная спироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода за исключением спиро-атома углерода. Указанная спироциклоалкильная группа означает, например, спиро[2.6]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октил, спиро[3.5]нонил, спиро[3.6]децил, спиро[4.4]нонил, спиро[4.5]децил, спиро[4.6]ундецил или спиро[5.5]ундецил.

Термин "конденсированный C_6-C_{10}-циклоалкил" означает бициклическую, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой два кольца имеют два общих смежных кольцевых атома, например, бицикло[4.2.0]октил, октагидропенталенил или декалинил.

Термин "мостиковый C_7-C_{10}-циклоалкил" означает бициклическую, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, два кольца которой имеют два общих кольцевых атома, которые не являются смежными, например, бицикло[2.2.1]гептил (также известный как норборнил).

Термин "бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил" означает спироциклоалкильную, конденсированную C_5-C_{10}-циклоалкильную или мостиковую C_5-C_{10}-циклоалкильную группу согласно приведенному ниже определению:

Термин "спироциклоалкил" означает бициклическую, насыщенную, одновалентную C_5-C_{11} углеводородную группу, в которой два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, и где указанная бициклическая углеводородная группа содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, причем указанная спироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода за исключением спиро-атома углерода. Указанная спироциклоалкильная группа означает, например, спиро[2.6]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октил, спиро[3.5]нонил, спиро[3.6]децил, спиро[4.4]нонил, спиро[4.5]децил, спиро[4.6]ундецил или спиро[5.5]ундецил.

Термин "конденсированный C_5-C_{10}-циклоалкил" означает бициклическую, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, в которой два кольца

имеют два общих смежных кольцевых атома, такую как бицикло[4.2.0]октил, октагидропенталенил или декалинил.

Термин "мостиковый C_5-C_{10}-циклоалкил" означает бициклическую, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, два кольца которой имеют два общих кольцевых атома, которые не являются смежными, например, бицикло[1.1.1]пентил или бицикло[2.2.1]гептил (также известный как норборнил).

Термин "моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, и который имеет один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда N, O и S.

Указанная моноциклическая гетероциклоалкильная группа, без ограничения перечисленным, может представлять собой 4-членное кольцо, например, такое как азетидинил, оксетанил или тиетанил; или 5-членное кольцо, например, такое как тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, например, такое как тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил, или 7-членное кольцо, например, такое как азепанил, 1,4-диазепанил или 1,4-оксазепанил.

Термин "моноциклическая азотсодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, и который имеет один кольцевой атом азота и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда N, O и S.

Указанная моноциклическая азотсодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, без ограничения перечисленным, может представлять собой 4-членное кольцо, например, такое как азетидинил; или 5-членное кольцо, например, такое как пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, например, такое как пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или 1,2-оксазинанил; или 7-членное кольцо, например, такое как азепанил, 1,4-диазепанил или 1,4-оксазепанил.

Термин "моноциклическая азотсодержащая 4-7-членная гетероциклоалкильная группа, которая необязательно является бензоконденсированной" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 4, 5, 6 или 7 кольцевых атомов, и который имеет один кольцевой атом азота и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда N, O и S, в котором два смежных кольцевых атома углерода могут быть общими с необязательно приконденсированным к нему бензольным кольцом, причем такая группа является одной из вышеупомянутых моноциклических азотсодержащих 4-7-членных гетероциклоалкильных групп, таких как пирролидинил, пиперидинил, и т.п., или бензоконденсированных групп, таких как 3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил, 1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил или 2,3-дигидро-1H-индол-1-ил.

Термин "бициклический 6-11 членный гетероциклоалкил" означает 6-11-членный гетероспироциклоалкил, 6-10-членный конденсированный гетероциклоалкил или 7-10-членную мостиковую гетероциклоалкильную группу согласно приведенному ниже определению:

Термин "6-11-членный гетероспироциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 6, 7, 8, 9, 10 или 11 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, причем "гетероспироциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа означает, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[5.3]нонил, оксазаспиро[4.3]октил, азаспиро[4,5]децил, оксазаспиро[5.5]ундецил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил, азаспиро[5.5]ундецил, или один из дальнейших гомологических скелетов, такой как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-, спиро[3.5]-, спиро[3.6]-, спиро[4.5]- и спиро[4.6]-.

Термин "6-10-членный конденсированный гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 6, 7, 8, 9

или 10 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют два общих смежных кольцевых атома, причем "конденсированный гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа означает, например, азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил, тиазабицикло[4.3.0]нонил или азабицикло[4.4.0]децил.

Термин "7-10-членный мостиковый гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют два общих кольцевых атома, которые не являются смежными, причем "мостиковый гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа означает, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил, диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил, тиазабицикло[4.2.1]нонил, азабицикло[3.3.2]децил, диазабицикло[3.3.2]децил, оксазабицикло[3.3.2]децил, тиазабицикло[3.3.2]децил или азабицикло[4.2.2]децил.

Термин "бициклический азотсодержащий 6-11 членный гетероциклоалкил" означает 6-11-членную гетероспироциклоалкильную, 6-10-членную конденсированную гетероциклоалкильную или 7-10-членную мостиковую гетероциклоалкильную группу согласно вышеприведенному определению,

однако содержащую один кольцевой атом азота и необязательно один или два дополнительных кольцевых гетероатома из ряда N, O и S; причем указанная бициклическая азотсодержащая 6-11 членная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом азота или любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода.

Термин "бициклический 5-11 членный гетероциклоалкил" означает 5-11 членную гетероспироциклоалкильную, 5-11 членную конденсированную гетероциклоалкильную или 5-11 членную мостиковую гетероциклоалкильную группу согласно приведенному ниже определению:

Термин "5-11 членный гетероспироциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода, причем "гетероспироциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа означает, например, азаспиро[2.2]пентил, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, оксазаспиро[5.3]нонил, оксазаспиро[4.3]октил, азаспиро[4,5]децил, оксазаспиро [5.5]ундецил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил, азаспиро[5.5]ундецил, или один из дальнейших гомологических скелетов, такой как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-, спиро[3.5]-, спиро[3.6]-, спиро[4.5]- и спиро[4.6]-.

Термин "5-11 членный конденсированный гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют два общих смежных кольцевых атома, причем "конденсированный гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа означает, например, азабицикло[3.1.0]гексил, азабицикло[3.3.0]октил, азабицикло[4.3.0]нонил, диазабицикло[4.3.0]нонил, оксазабицикло[4.3.0]нонил, тиазабицикло[4.3.0]нонил или азабицикло[4.4.0]децил.

Термин "5-11 членный мостиковый гетероциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который в сумме содержит 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов, и в котором два кольца имеют два общих кольцевых атома, которые не являются смежными, причем "мостиковый гетероциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; и причем указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная мостиковая гетероциклоалкильная группа означает, например, азабицикло[2.2.1]гептил, оксазабицикло[2.2.1]гептил, тиазабицикло[2.2.1]гептил, диазабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[2.2.2]октил, диазабицикло[2.2.2]октил, оксазабицикло[2.2.2]октил, тиазабицикло[2.2.2]октил, азабицикло[3.2.1]октил, диазабицикло[3.2.1]октил, оксазабицикло[3.2.1]октил, тиазабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[3.3.1]нонил, диазабицикло[3.3.1]нонил, оксазабицикло[3.3.1]нонил, тиазабицикло[3.3.1]нонил, азабицикло[4.2.1]нонил, диазабицикло[4.2.1]нонил, оксазабицикло[4.2.1]нонил, тиазабицикло[4.2.1]нонил, азабицикло[3.3.2]децил, диазабицикло[3.3.2]децил, оксазабицикло[3.3.2]децил, тиазабицикло[3.3.2]децил или азабицикло[4.2.2]децил.

Термин "бициклический азотсодержащий 5-11 членный гетероциклоалкил" означает 5-11 членную гетероспироциклоалкильную, 5-11 членную конденсированную гетероциклоалкильную или 5-11 членную мостиковую гетероциклоалкильную группу согласно вышеприведенному определению, однако содержащую один кольцевой атом азота и необязательно один или два дополнительных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и S; причем указанная бициклическая азотсодержащая 5-11 членная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом азота или любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода.

Термин "гетероарил" означает одновалентное, моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, которое содержит 5, 6, 8, 9 или 10 кольцевых атомов ("5-10-членная гетероарильная" группа), и которое имеет по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один два или три дополнительных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, и которое присоединено через кольцевой атом углерода или, если позволяет валентность, как, например, в случае пиррол-1-ила, атом азота.

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридинил (в настоящем документе также упоминается как пиридил), пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил; или 9-членную гетероарильную группу, такую как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, тиазолопиридинил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил; или 10-членную гетероарильную группу, такую как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

В общем, и если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все возможные их изомерные формы, например: таутомеры и позиционные изомеры относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров, термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

Используемый в настоящем тексте термин "C_1-C_6", например, в контексте определения "C_1-C_6-алкила", "C_1-C_6-галогеналкила", "C_1-C_6-гидроксиалкила", "C_1-C_6-алкокси" или "C_1-C_6-галогеналкокси", означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Более того, используемый в настоящей заявке термин "C_3-C_7", например, в контексте определения "C_3-C_7-циклоалкила", означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 7, т.е. 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода.

В случаях, когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в рамках указанного диапазона.

Например:

"C_1-C_6" охватывает C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 и C_5-C_6;

"C_2-C_6" охватывает C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5,
C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 и C_5-C_6;

"C_3-C_6" охватывает C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 и C_5-C_6.

Используемый в данной заявке термин "уходящая группа" означает атом или группу атомов, который(-ая) вытесняется в химической реакции в виде стабильных частиц, увлекающих с собой связывающие электроны. В частности, такую уходящую группу выбирают из группы, включающей: атом галогена, в частности, атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йодида, который вытесняется в виде галогенида, в частности, фторида, хлорида, бромида или йодида; (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Используемый в данной заявке термин "диполярный апротонный растворитель" означает растворитель, выбранный из ацетона, ацетонитрила, приопионитрила, диметилсульфоксида, диэтилсульфоксида, N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, N,N-диэтилформамида, N,N-диэтилацетамида, 1-метил-2-пирролидинона, 1-этил-2-пирролидинона, 1-метил-2-пиперидинона и 1-этил-2-пиперидинона, или их смесей. В частности, указанный диполярный апротонный растворитель представляет собой ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид или 1-метил-2-пирролидинон.

Используемый в данной заявке термин "комнатная температура" означает температуру в диапазоне от 15 °C до 25 °C.

Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Таким образом, изобретение включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащих дейтерий соединений общей формулы (I).

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяют как соединение, демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не природное относительное содержание" означает относительное содержание такого изотопа, которое является более высоким, чем его распространенность в природе. Сведенья касательно распространенностей изотопов в природе, упоминаемых в данном контексте, описаны в документе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^{2}H (дейтерий), ^{3}H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I и ^{131}I, соответственно.

Что касается лечения и/или профилактики нарушений, указанных в данной заявке, изотопные варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые были включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как ^{3}H или ^{14}C, являются полезными, например, для изучения распределения лекарственного препарата и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их включения и способности к обнаружению. В соединение общей формулы (I) могут быть включены позитронно-активные изотопы, такие как ^{18}F или ^{11}C. Такие изотопные варианты соединений общей формулы (I) являются полезными для применения в *in vivo* визуализации. Содержащие дейтерий и содержащие ^{13}C соединения общей формулы (I) можно применять в

масс-спектрометрических анализах в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно можно получить методами, известными специалисту в данной области техники, такими как методы, описанные на схемах и/или в примерах в данной заявке, путем замены реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных мест дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть введен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые являются полезными для синтеза таких соединений. Газообразный дейтерий также является полезным реагентом для введения дейтерия в молекулы. Быстрым путем для введения дейтерия является каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей. Металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газообразного дейтерия можно применять для прямого обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводородные группы. Множество дейтерированных реагентов и структурных элементов для синтеза являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США.Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы) на один или несколько атом(-ов) дейтерия и где относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) выше, чем распространенность дейтерия в природе, которая составляет приблизительно 0.015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) составляет выше чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно выше чем 90%, 95%, 96% или 97%, еще более предпочтительно в указанном(-ых) положении(-ях) содержание дейтерия составляет выше чем 98% или 99%. Следует понимать, что относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от относительного содержания дейтерия в другом(-их) дейтерированном(-ых) положении(-ях).

Селективное введение одного или нескольких атома(-ов) дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, и др., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin и др., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa и др., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может привести к изменениям отношения количеств исходного соединения к метаболитам или количеств образующихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и метаболическом переключении, при котором было изменено соотношение метаболитов (A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного препарата и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях, замещение на дейтерий уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсичного метаболита и увеличивает образование целевого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma и др., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях, основным эффектом дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате этого биологическое время полужизни соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность к поддержанию одинакового системного воздействия с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных действий и повышению эффективности, в зависимости от соотношения фармакокинетических/фармакодинамических свойств конкретного соединения. Примерами для такого действия дейтерия являются препараты ML-337 (C. J. Wenthur и др., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun и др., WO2012/112363). Сообщалось также о других случаях, в которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного препарата без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider и др., Arzneim. Forsch. / Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais и др., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993).

Дейтерированные лекарственные препараты, демонстрирующие это действие, могут характеризоваться пониженными требованиями к дозировке (например, меньшее число доз или более низкая доза для достижения желаемого действия) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для протекания метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), которые имеют определенную схему обмена одного или нескольких атомов дейтерий-водород. В частности, атом(-ы) дейтерия содержащего(-их) дейтерий соединения(-й) общей формулы (I) присоединяют к атому углерода и/или располагают в тех положениях такого соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P_{450}.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается содержащего дейтерий соединения общей формулы (I), которое содержит 1, 2, 3 или 4 атома дейтерия, в частности, 1, 2 или 3 атома дейтерия.

Если в настоящей заявке используется форма множественного числа для слов соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения, в зависимости от расположения и природы различных требуемых заместителей, необязательно содержат один или несколько асимметричных центров. При этом, один или несколько асимметричных атомов углерода могут присутствовать в (R) или (S) конфигурации, что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В определенных случаях, возможно, чтобы асимметрия также присутствовала вследствие ограничения вращения вокруг данной связи,

например, центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений.

Предпочтительными изомерами являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Такие разделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методик, известных в данной области техники.

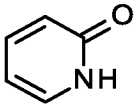
Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей с помощью обычных способов, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области техники, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Другой способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, ВЭЖХ колонок с хиральной фазой), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие ВЭЖХ колонки с хиральной фазой являются коммерчески доступными, в частности, такие колонки производит фирма Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, например, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя оптически активные исходные вещества.

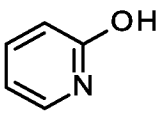
С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров дается ссылка на правила IUPAC, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R)- или (S)- изомеров,

в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения достигают с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности хиральная хроматография.

Более того, некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Например, соединения настоящего изобретения могут содержать фрагмент пиридона и могут существовать в виде пиридона или в виде гидроксипиридина, или даже смеси любых количеств двух таутомеров, а именно:





пиридон гидроксипиридин

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает пригодные формы соединений настоящего изобретения, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли и/или продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми-(полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, которую обычно используют в фармацевтике, или которую используют, например, для выделения или очистки соединений настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge и др. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, в цепи или в кольце, например, который является достаточно основным, такую как соль присоединения неорганической кислоты, или "минеральной кислоты", такой как, например, хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксибензоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсерная, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *пара*-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым,

представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, полученная из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным аммониевым ионом, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, таким как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*н*-пропил)аммоний, тетра(*н*-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам в данной области техники также понятно, что соли присоединения кислоты к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями настоящего изобретения получают по реакции соединений настоящего изобретения с подходящим основанием с помощью ряда известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности, в "Экспериментальной части", в случае описания синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в виде солевой формы с соответствующим(-ей) основанием или кислотой, подразумевается, что точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, является, в большинстве случаев, неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, относящимся к солям, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат",

"натриевая соль", или "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", например, означают солевую форму, стехиометрия которой точно не определена.

Это аналогично применимо к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или соединения примеров или их соли были получены, с помощью описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

Более того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси более чем одного полиморфа в любом соотношении.

Более того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарства" в настоящей заявке означает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения в соответствии с изобретением во время их нахождения в организме.

Изобретение дополнительно включает все возможные клатраты циклодекстринов, т.е. альфа-, бета- или гамма-циклодекстринов, гидроксипропил-бета-циклодекстринов, метилбетациклодекстринов.

В соответствии со вторым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

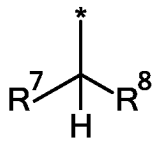
где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкил)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют

двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_4$-, $-(CH_2)_2$-O-, $-(CH_2)_3$-O-, $-CH_2$-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-алкокси;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (5-членный гетероарил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, ((R^9)O)-(C_1-C_4-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_3-C_7-циклоалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, ((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-алкила)-, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n-R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)-OR^{17}$ и 5-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_4$-, $-(CH_2)_2$-O-, $-(CH_2)_3$-O-, $-CH_2$-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома

хлора и атома брома, или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}), -C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_7-циклоалкил в рамках указанных (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 5-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один,

два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила и фенила,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила,

бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

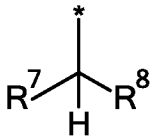
В соответствии с третьим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и -N(R^5)(R^6),

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную одной метильной группой;

R^2 представляет собой группу 

,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, ((R^9)O)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}), -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}), S(=O)$_n$-R^{14} и -C(=O)-OR^{17},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $-(CH_2)_3-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-CF_2-O-$;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси и C_1-C_2-алкила;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы и C_3-C_7-циклоалкил в рамках C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-фторалкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп

необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной- группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из метила и трифторметила;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанные C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу, и

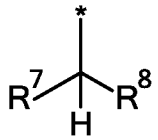
n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу -O-CF_2-O-;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(=O)$-$N(R^{12})(R^{13})$ и -$C(=O)$-OR^{17};

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -$C(=O)$-NH_2;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-$C(=O)$-O)-C_2-алкила-, -$C(R^{18})(R^{19})$-$C(=O)$-$N(R^{20})(R^{21})$, -$C(=O)$-$N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (феноксси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или метильной группы,

и где фенильные группы в рамках указанной (феноксси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_3-алкила и фенила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси, C_1-C_3-алкокси и фенила, где указанный фенил сам необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанная фенильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила, метокси и трифторметокси, и

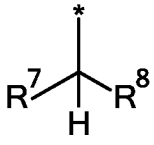
R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с пятым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу -O-CF_2-O-;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ и $-C(=O)-OR^{17}$;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-$C(=O)-O$)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-

гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или метильной группы,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_3-алкила и фенила,

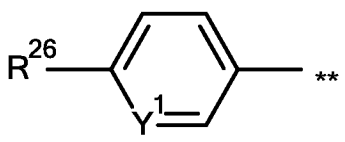
где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси, C_1-C_3-алкокси и фенила, где указанный фенил сам необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанная фенильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила, метокси и трифторметокси, и

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

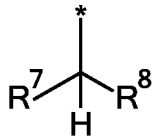
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с шестым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу 

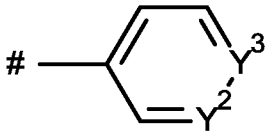
,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой группу  ,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-$C(=O)$-O)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_3-C_7-циклоалкила и (бензил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из метила и трифторметила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-алкила-, (фенокси)-C_2-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой группу, выбранную из бензила и фенила,

где указанная фенильная группа и фенильная группа в рамках указанной бензильной группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^{21} представляет собой атом водорода или метильную группу,

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

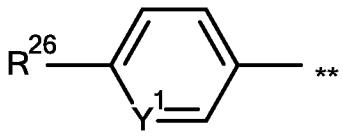
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси, и

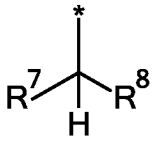
R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}), -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}) и -C(=O)-OR^{17},

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с седьмым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

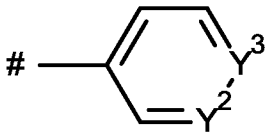
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (бензил)-O-C(=O)-,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-алкила-, (фенокси)-C_2-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из дифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси, и

R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}) и -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с восьмым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), в которой:

R^1 представляет собой фенильную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-алкокси, (фенил)-(C_1-C_3-алкокси)-, C_1-C_6-галогеналкокси, -N(R^5)(R^6),

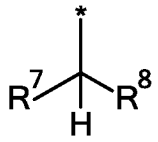
где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем

каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или 6-членной гетероарильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_4$-, $-(CH_2)_2-O$-, $-(CH_2)_3-O$-, $-CH_2-O-CH_2$-, $-(CH_2)_2-O-CH_2$-, $-O-CH_2-O$-, $-O-CH_2-CH_2-O$-, $-O-CF_2-O$-, $-O-CH_2-CF_2-O$- и $-O-CF_2-CF_2-O$-,

или

R^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (5-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-гидроксиалкила, C_1-C_6-галогеналкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n-R^{14}$ и 5-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или 6-членной гетероарильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_4$-, $-(CH_2)_2-O$-, $-(CH_2)_3-O$-, $-CH_2-O-CH_2$-, $-(CH_2)_2-O-CH_2$-, $-O-CH_2-O$-, $-O-CH_2-CH_2-O$-, $-O-CF_2-O$-, $-O-CH_2-CF_2-O$- и $-O-CF_2-CF_2-O$-;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу, выбранную из -C(=O)-NH_2 и -S(=O)$_2$-NH_2;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_2-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, ((C_1-C_3-алкил)-C(=O)-O)-C_2-C_3-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-C_3-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную

гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 6-11-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_4-алкила и C_1-C_4-галогеналкила;

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-11-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_7-

циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-11-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 6-11-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_3-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с девятым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

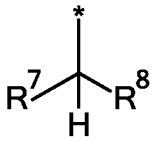
R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-алкокси;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (5-членный гетероарил)-(C_1-C_2-алкила)-,

C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n-R^{14}$ и 5-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ и $-O-CF_2-O-$;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_5-циклоалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп

необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 6-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила;

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-

членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 6-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

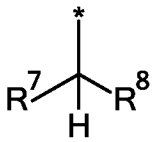
В соответствии с десятым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную одной метильной группой,

R^2 представляет собой группу 

,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-гидроксиалкила, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$ и $S(=O)_n$-R^{14},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси и C_1-C_2-алкила;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из метила и трифторметила;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

где указанные C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

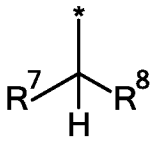
R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с одиннадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси;

R^2 представляет собой группу  ,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$, и

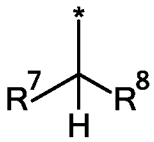
R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с двенадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси;

R^2 представляет собой группу 

,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель

независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

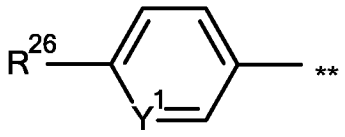
R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$, и

R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

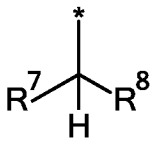
где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с тринадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

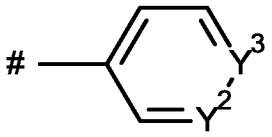
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= и -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= и -N=,

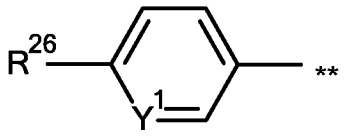
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси, и

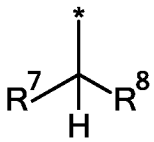
R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с четырнадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

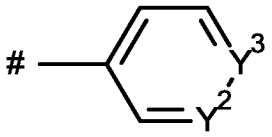
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

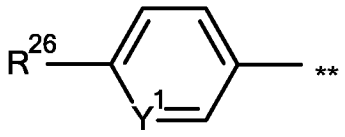
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси, и

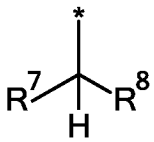
R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с пятнадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

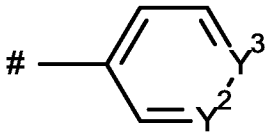
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= и -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= и -N=,

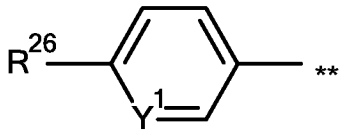
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси, и

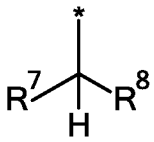
R^{27} представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с шестнадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

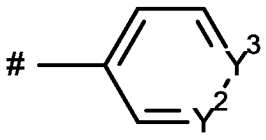
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

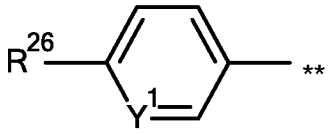
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси, и

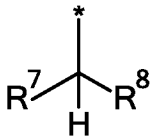
R^{27} представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с семнадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

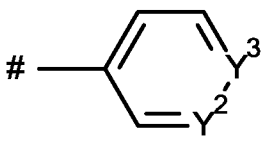
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу -NH_2;

R^4 представляет собой группу  ,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= и -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= и -N=,

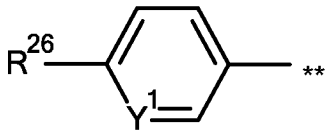
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси, и

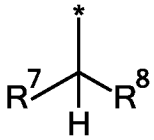
R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с восемнадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

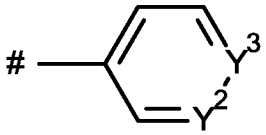
R^1 представляет собой группу  ,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу -NH_2;

R^4 представляет собой группу  ,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

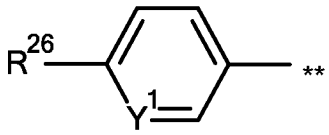
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси, и

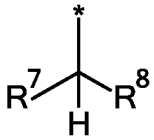
R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с девятнадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

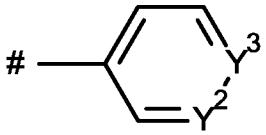
R^1 представляет собой группу  ,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу -NH_2;

R^4 представляет собой группу  ,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= и -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= и -N=,

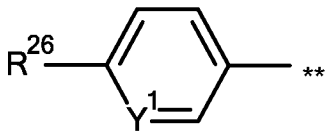
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси, и

R^{27} представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

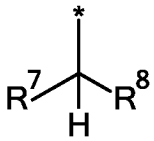
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с двадцатым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу 

,

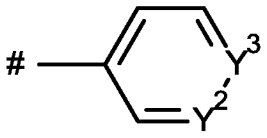
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу 

,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу -NH_2;



R^4 представляет собой группу ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой $-C(R^{27})=$ или -N=,

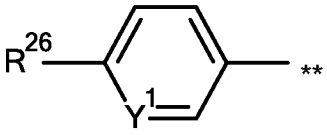
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой $-C(R^{27})=$, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси, и

R^{27} представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

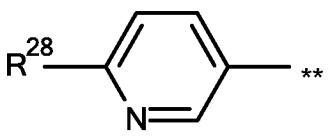
В соответствии с двадцать первым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:



R^1 представляет собой группу ,

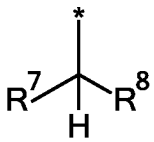
где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

или



R^1 представляет собой группу ,

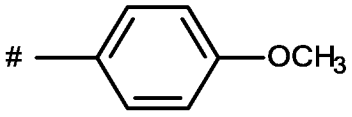
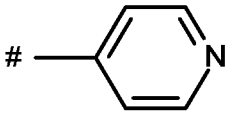
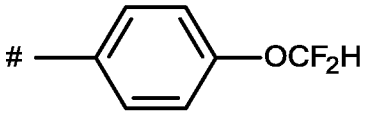
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

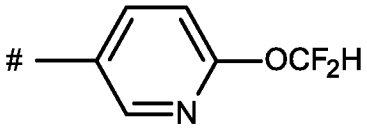
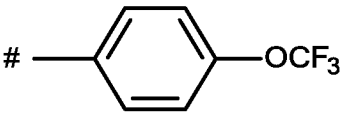
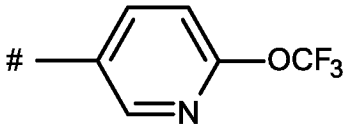
R^2 представляет собой группу  ,

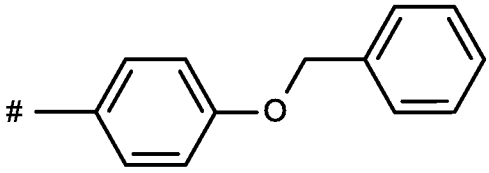
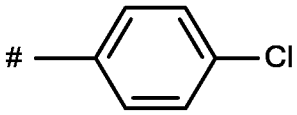
где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой группу, выбранную из

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 и  ,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

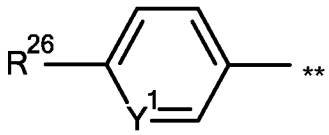
Y^1 представляет собой -C(H)= или-C(F)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси;

R^{28} представляет собой группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси;

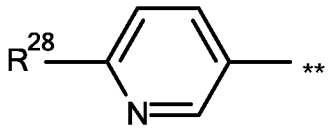
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с двадцать вторым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

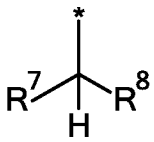
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

или

R^1 представляет собой группу  ,

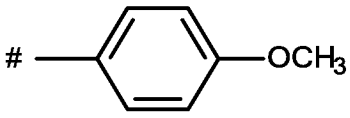
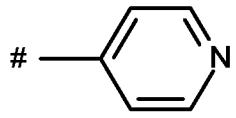
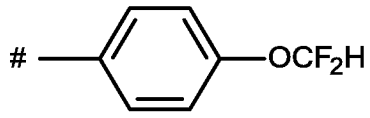
где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

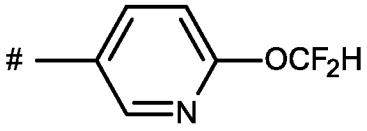
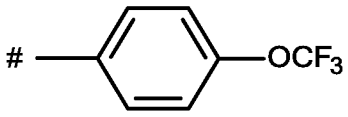
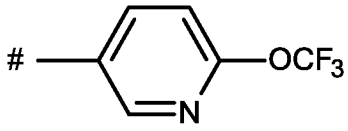
R^2 представляет собой группу  ,

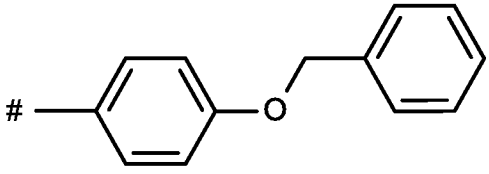
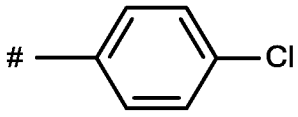
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу $-NH_2$;

R^4 представляет собой группу, выбранную из

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 и  ,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

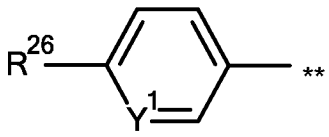
Y^1 представляет собой -C(H)= или-C(F)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси;

R^{28} представляет собой группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси;

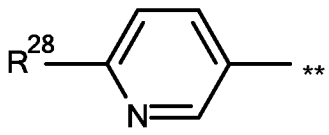
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с двадцать третьим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

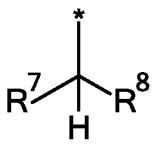
R^1 представляет собой группу  ,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

или

R^1 представляет собой группу  ,

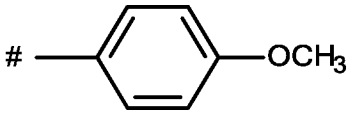
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

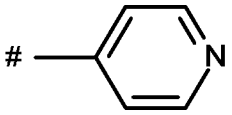
R^2 представляет собой группу  ,

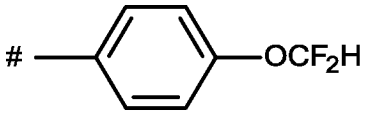
где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

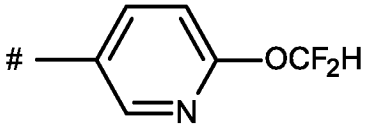
R^3 представляет собой метильную группу;

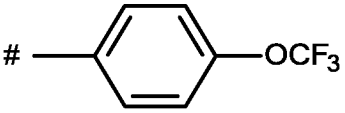
R^4 представляет собой группу, выбранную из

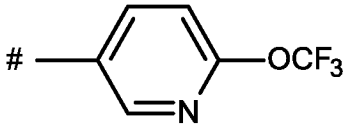


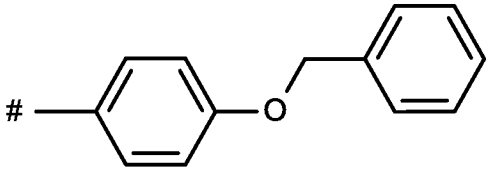
,


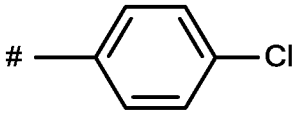
,


,


,


,


,




и
,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

Y^1 представляет собой -C(H)= или-C(F)=;

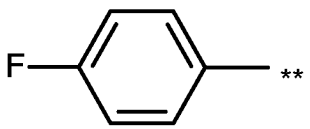
R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси;

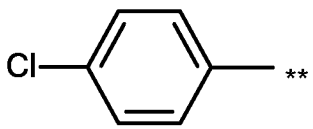
R^{28} представляет собой группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси;

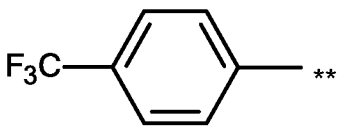
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

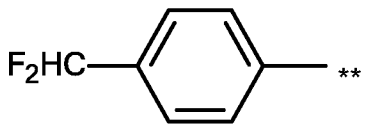
В соответствии с двадцать четвертым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

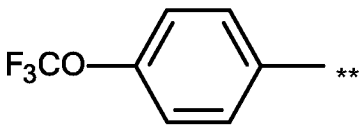
R^1 представляет собой группу, выбранную из

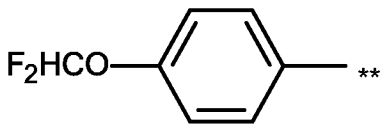


,


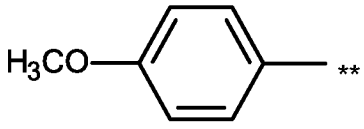
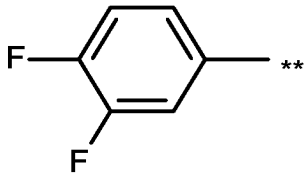
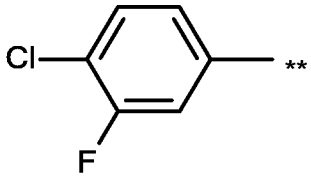
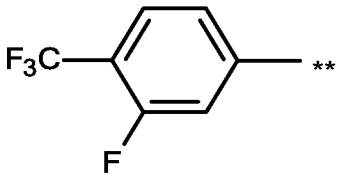
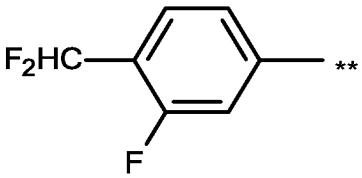
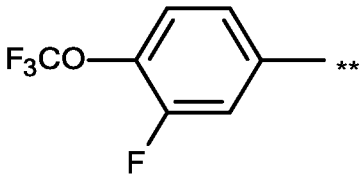
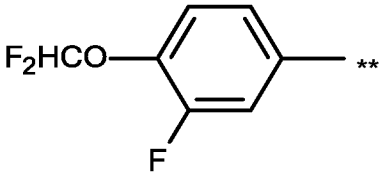
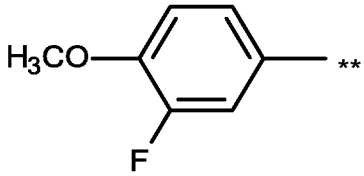
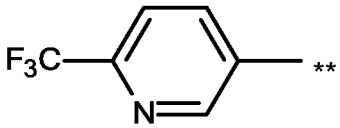
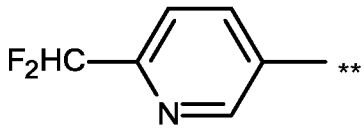
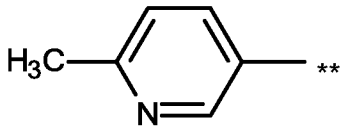
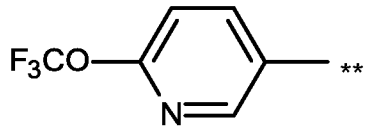
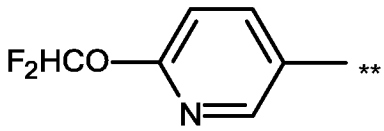
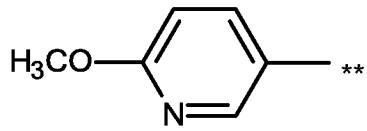
,


,


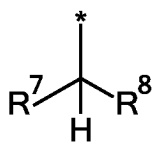
,


,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

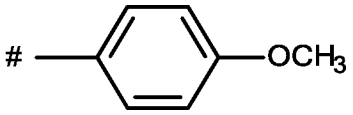
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

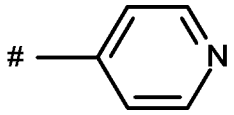
R^2 представляет собой группу  ,

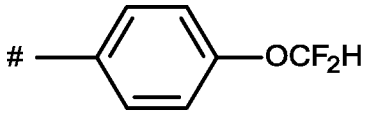
где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

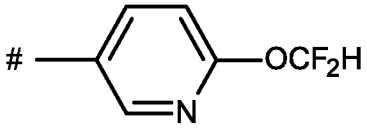
R^3 представляет собой группу $-NH_2$;

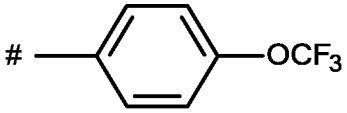
R^4 представляет собой группу, выбранную из

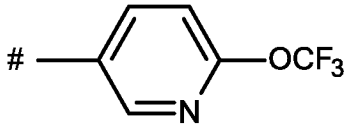


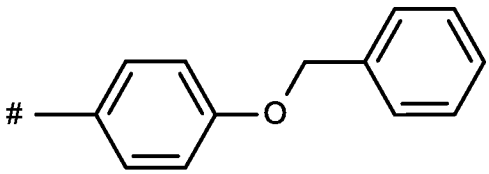
,


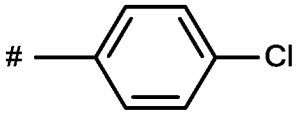
,


,


,


,


,




и
,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

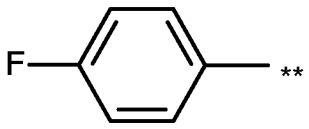
R^7 представляет собой метильную группу;

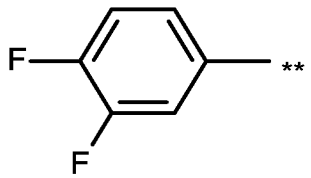
R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с двадцать пятым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

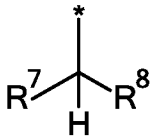
R^1 представляет собой группу, выбранную из





и
,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

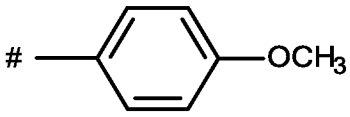


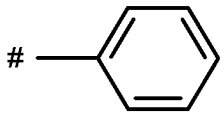
R^2 представляет собой группу ,

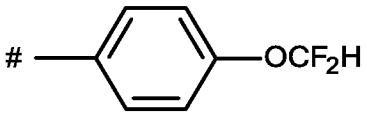
где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой метильную группу;

R^4 представляет собой группу, выбранную из



, 

и 

,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПЕРВОГО АСПЕКТА НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-алкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-алкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем

каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ и $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, $-N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ и $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и $-N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную одной метильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и -N(R^5)(R^6),

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и -N(R^5)(R^6),

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и

-$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, $-N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $-(CH_2)_3-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-CF_2-O-$,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную одной метильной группой,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, $-N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $-(CH_2)_3-$, $-O-CH_2-O-$ и $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы,

выбранной из циано, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из

циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель

независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

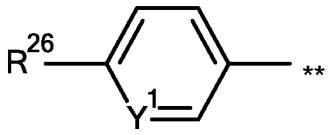
В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

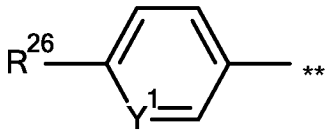
В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу 

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

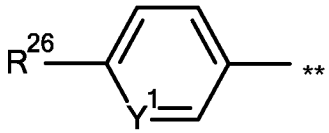
где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

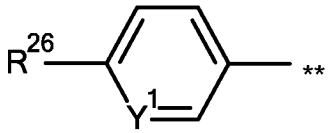
где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

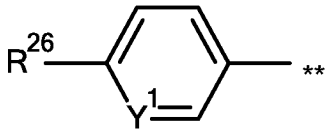
где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

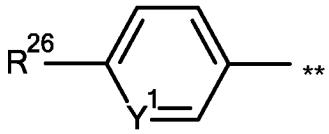
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

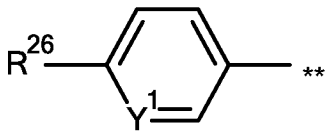
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)= или -N=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из дифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

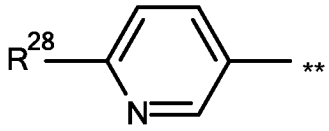
где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

Y^1 представляет собой -C(H)= или-C(F)=, и

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^1 представляет собой группу  ,

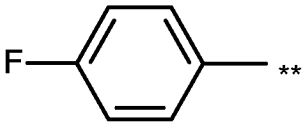
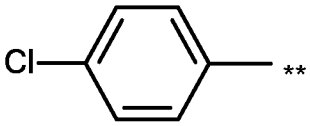
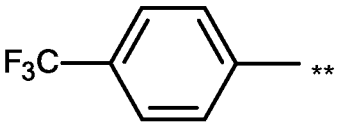
где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1, и

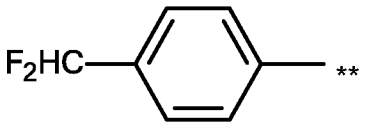
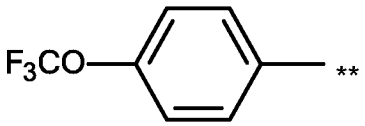
R^{28} представляет собой группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси,

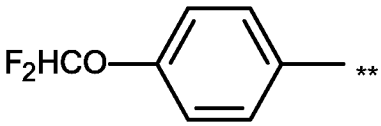
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

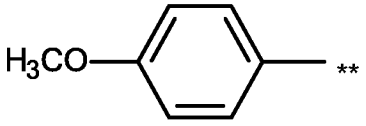
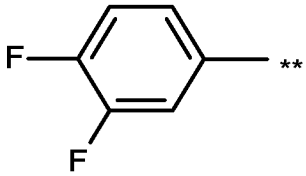
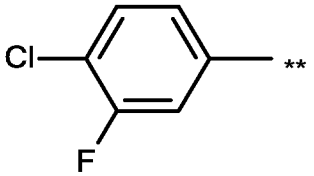
В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

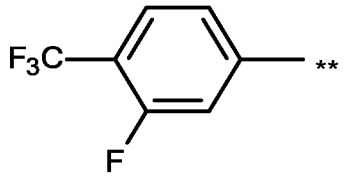
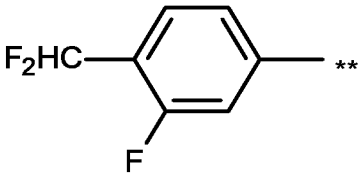
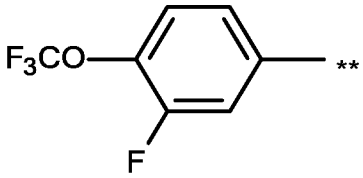
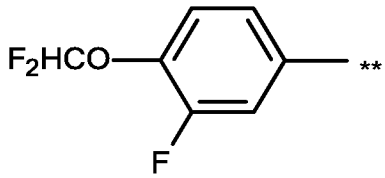
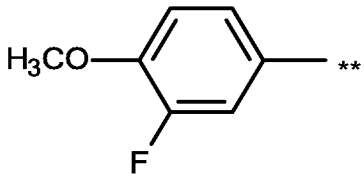
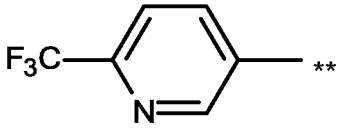
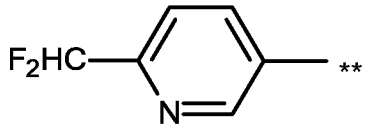
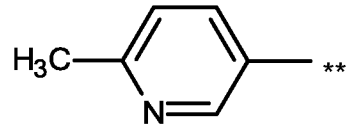
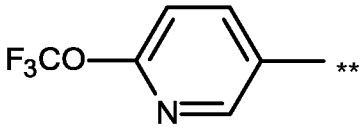
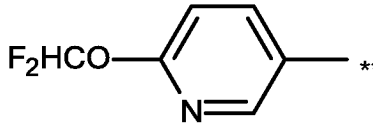
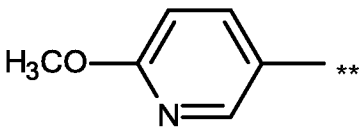
R^1 представляет собой группу, выбранную из

 ,  ,  ,

 ,  ,

 ,

 ,  ,  ,

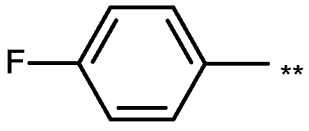
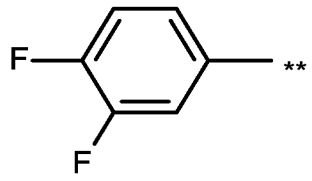

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

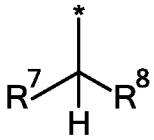
R^1 представляет собой группу, выбранную из


и

,

где “**” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:



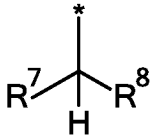
R^2 представляет собой группу , где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:



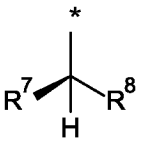
R^2 представляет собой группу , где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:



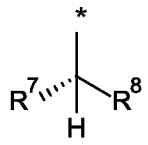
R^2 представляет собой группу , где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу  ,

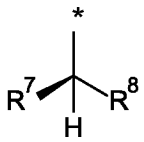
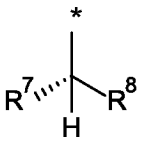
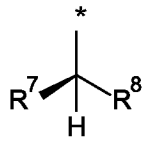
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 99:1 и выше в пользу  ,

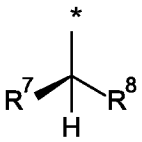
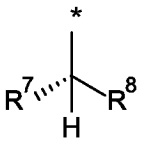
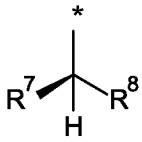
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 98:2 и выше в пользу  ,

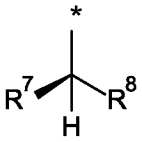
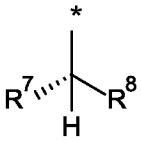
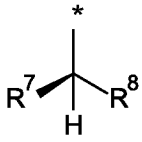
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 95:5 и выше в пользу  ,

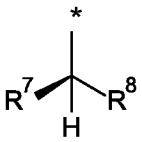
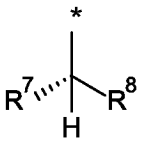
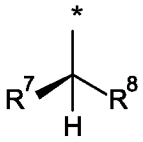
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 90:10 и выше в пользу  ,

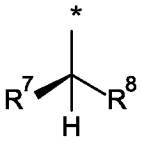
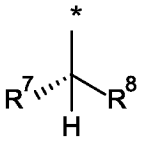
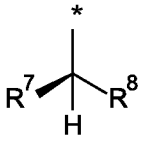
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 80:20 и выше в пользу  ,

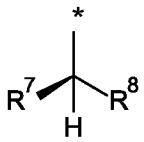
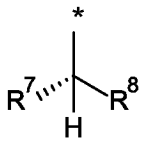
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 50:50, то есть рацемические смеси в случае соединений, не содержащих дополнительного элемента хиральности,

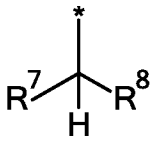
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу  ,

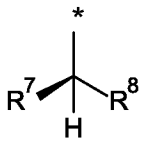
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу  ,

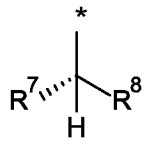
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу  ,

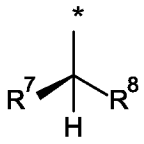
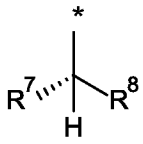
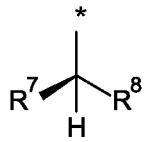
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 99:1 и выше в пользу  ,

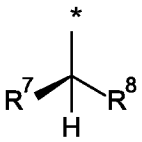
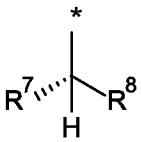
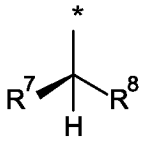
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 98:2 и выше в пользу  ,

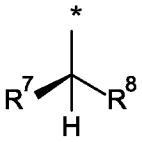
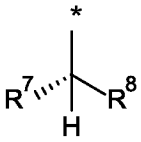
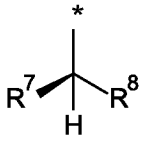
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 95:5 и выше в пользу  ,

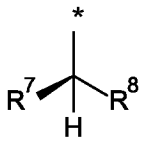
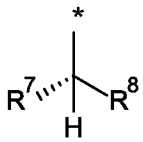
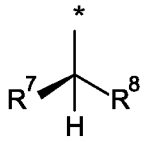
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 90:10 и выше в пользу  ,

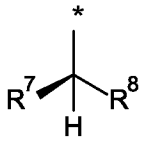
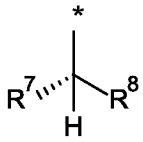
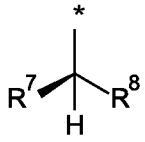
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 80:20 и выше в пользу  ,

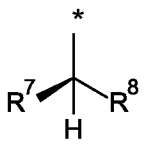
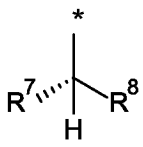
где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает смеси изомеров соединений формулы (I), как указано выше, в которой:

R^2 представляет собой группу формул  и  в соотношении приблизительно 50:50, то есть рацемические смеси в случае соединений, не содержащих дополнительного элемента хиральности,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^7 представляет собой метильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$,

и их таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, и смесей таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^3 представляет собой группу $-NH_2$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^3 представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (5-членный гетероарил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, ((R^9)O)-(C_1-C_4-алкила)-, C_1-C_4-

галогеналкила, C_3-C_7-циклоалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, $((R^{10})(R^{11})N)$-(C_1-C_3-алкила)-, -C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n$-R^{14}, -$C(=O)R^{14}$, -C(=O)-OR^{17} и 5-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (5-членный гетероарил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-гидроксиалкила, C_1-C_4-галогеналкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n$-R^{14} и 5-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, $((R^9)O)$-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n$-R^{14} и -C(=O)-OR^{17},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, ((R^9)O)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}), -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}), S(=O)$_n$-R^{14} и -C(=O)-OR^{17},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, ((R^9)O)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}), -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}), S(=O)$_n$-R^{14} и -C(=O)-OR^{17},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-

алкила, C_1-C_3-гидроксиалкила, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(=O)$-$N(R^{12})(R^{13})$ и $S(=O)_n$-R^{14},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, C_1-C_3-гидроксиалкила, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(=O)$-$N(R^{12})(R^{13})$ и $S(=O)_n$-R^{14},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, -OR^9;

R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ и $-C(=O)-OR^{17}$;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ и $-C(=O)-OR^{17}$;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ и $-C(=O)-OR^{17}$;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$;

R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$;

R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

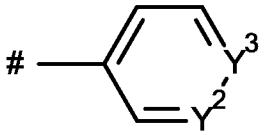
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, -OR^9,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

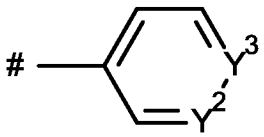
Y^3 представляет собой -$C(R^{27})$= или -N=,

при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -$C(R^{27})$=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, -OR^9, -$N(R^{10})(R^{11})$, -$C(=O)$-$N(R^{12})(R^{13})$ и -$C(=O)$-OR^{17},

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

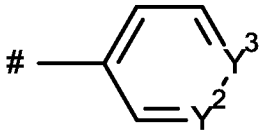
Y^3 представляет собой -$C(R^{27})$= или -N=,

при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу 

,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

Y^2 представляет собой -C(H)= и -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= и -N=,

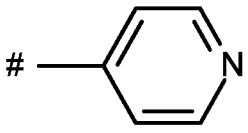
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу 

или 

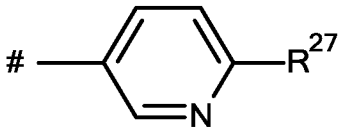
,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу  ,

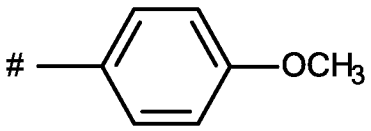
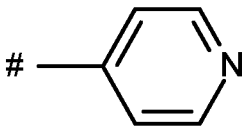
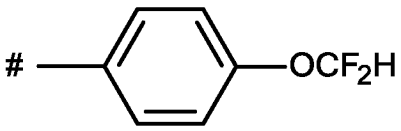
где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

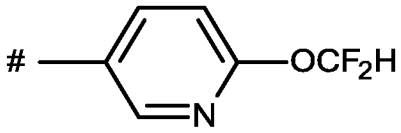
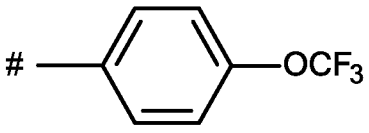
R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

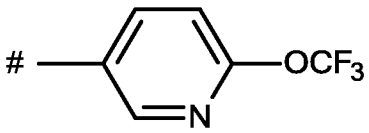
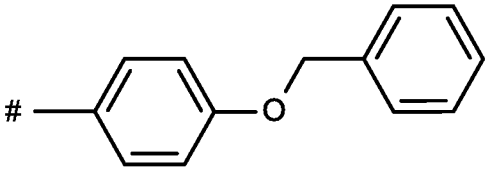
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

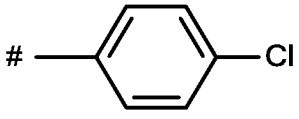
В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу, выбранную из:

 ,  ,  ,

 ,  ,

 ,  и

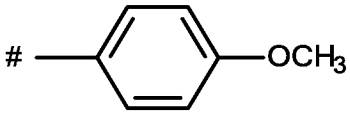
 ,

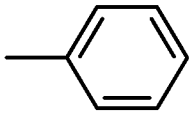
где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4,

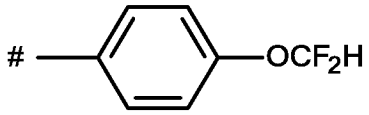
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^4 представляет собой группу, выбранную из:



,


и


,

где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси и C_1-C_2-алкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два

раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси и C_1-C_2-алкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^7 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^7 представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^7 представляет собой этильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}), -C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома

фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}, -$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}, -$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$, -C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-

C(=O)-O)-C_2-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}), -C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_7-циклоалкил в рамках указанных (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 5-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_7-циклоалкил в рамках указанных (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 5-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_5-циклоалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 6-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_5-циклоалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель

независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 6-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы и C_3-C_7-циклоалкил в рамках C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-фторалкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы и C_3-C_7-циклоалкил в рамках C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-фторалкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_3-C_7-циклоалкила и (бензил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из метила и трифторметила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_3-C_7-циклоалкила и (бензил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из метила и трифторметила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (бензил)-O-C(=O)-,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (бензил)-O-C(=O)-,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два

раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (феноксси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или метильной группы,

и где фенильные группы в рамках указанной (феноксси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из

атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-алкила-, (фенокси)-C_2-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-алкила-, (фенокси)-C_2-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила и фенила,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила и фенила,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{14} представляет собой группу, выбранную из метила и трифторметила,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{14} представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{17} представляет собой C_1-C_3-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{17} представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{17} представляет собой этильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{18} и R^{19} оба представляют собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{18} и R^{19} оба представляют собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{18} представляет собой атом водорода и R^{19} представляет собой метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 6-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где

указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 6-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$, и

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый

заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$, и

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 6-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_6-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 6-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_6-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 6-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

где указанная C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_6-

циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

где указанная C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

где указанная C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или

группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

где указанные C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанные C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанная C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_3-алкила и фенила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси, C_1-C_3-алкокси и фенила, где указанный фенил сам необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанная фенильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила, метокси и трифторметокси;

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{20} представляет собой группу, выбранную из бензила и фенила,

где указанная фенильная группа и фенильная группа в рамках указанной бензильной группы необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^{21} представляет собой атом водорода или метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из метила и (CH_3)-C(=O)-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из дифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из дифторметила, трифторметила, метокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ и $-C(=O)-OR^{17}$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{27} представляет собой атом фтора, атом хлора или группу, выбранную из C_1-C_2-алкокси, бензилокси и C_1-C_2-фторалкокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$ и $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R^{27} представляет собой атом хлора или группу, выбранную из метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 0 или 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 0,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

n представляет собой целое число 2,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)= или -N=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)= или -N=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(H)= или -C(F)=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(H)=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(Cl)=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -C(F)=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^1 представляет собой -N=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=,

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^2 представляет собой -C(H)= и -N=,

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= и -N=,

при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^2 представляет собой -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^2 представляет собой -C(H)=;

Y^3 представляет собой -N=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

Y^2 представляет собой -C(H)=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})=,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В отдельном дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления, приведенных под заголовками "дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения".

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся соединений общей формулы (I), как указано выше.

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящей заявке, любым методом, который известен специалисту в данной области техники. Подобным образом, любую соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в свободное соединение любым методом, который известен специалисту в данной области техники.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения демонстрируют ценный фармакологический спектр действия, который невозможно было предвидеть. Неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего

изобретения эффективно ингибируют DGKζ, вследствие чего возможно применение указанных соединений для лечения или профилактики заболеваний, предпочтительно состояний с разрегулированными иммунными ответами, в частности, злокачественного новообразования или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, у животных, включая людей.

Нарушениями и состояниями, особенно подходящими для лечения ингибитором DGKζ настоящего изобретения, являются опухоли жидких тканей и солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие нарушения также включают лимфомы, саркомы и лейкемии.

Примеры злокачественных новообразований молочной железы включают, но не ограничиваются ими, трижды негативный рак молочной железы, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, дуктальную карциному *in situ*, и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры злокачественных новообразований дыхательных путей включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмональную бластому.

Примеры злокачественных новообразований головного мозга включают, но не ограничиваются ими, глиому ствола головного мозга и гипоталамическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, глиобластому, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак предстательной железы и яичка.

Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются ими, рак эндометрия, шейки матки, яичника, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Примеры рака яичника включают, но не ограничиваются ими, серозную опухоль, эндометриоидную опухоль, муцинозную цистаденокарциному, гранулезоклеточную опухоль, опухоль из сертоли-лейдиговских клеток и арренобластому.

Примеры рака шейки матки включают, но не ограничиваются ими плоскоклеточную карциному, аденокарциному, железисто-плоскоклеточную карциному, мелкоклеточный рак, нейроэндокринную опухоль, стекловидно-клеточную карциному и виллогландулярную аденокарциному.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются ими, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки и слюнных желез.

Примеры рака пищевода включают, но не ограничиваются ими, карциномы и аденокарциномы из клеток пищевода, а также плоскоклеточные карциномы, лейомиосаркому, злокачественную меланому, рабдомиосаркому и лимфому.

Примеры рака желудка включают, но не ограничиваются ими, аденокарциному желудка интестинального типа и диффузного типа.

Примеры рака поджелудочной железы включают, но не ограничиваются ими, протоковую аденокарциному, железисто-плоскоклеточные карциномы и эндокринные опухоли поджелудочной железы.

Опухоли мочевых путей включают, но не ограничиваются ими, рак мочевого пузыря, полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и папиллярный почечный рак у человека.

Примеры рака почки включают, но не ограничиваются ими, почечно-клеточную карциному, карциному из уротелиальных клеток, опухоль из юкстагломерулярных клеток (ренинома), ангиомиолипому, онкоцитому почек, карциному канальцев Беллини, светлоклеточную саркому почек, мезобластную нефрому и опухоль Вильмса.

Примеры рака мочевого пузыря включают, но не ограничиваются ими переходноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, саркому и мелкоклеточный рак.

Злокачественные новообразования глаз включают, но не ограничиваются ими, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры злокачественных новообразований печени включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному (карциномы клеток печени с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочную карциному желчных протоков), и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Злокачественные новообразования кожи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, рак кожи из клеток Меркеля, и немеланомный рак кожи.

Злокачественные новообразования головы и шеи включают, но не ограничиваются ими, плоскоклеточный рак головы и шеи, гортанный, подглоточный, носоглоточный, ротоглоточный рак, рак слюнных желез, рак губ и ротовой полости и плоскоклеточный рак.

Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина, и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются ими, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются ими, острую миелоидную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Термин "лечение" или "лечить", как он указан в любой части данного документа, использован традиционно, например, подразумевает ведение субъекта или уход за ним с целью борьбы, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния при заболевании или нарушении, таком как карцинома.

В частности, соединения настоящего изобретения, можно использовать для терапии и предотвращения, т.е. профилактики, роста опухолей и метастазов, в особенности, в случае солидных опухолей, при всех показаниях и на всех стадиях, с предварительным лечением роста опухолей или без него.

В общем, применение химиотерапевтических средств и/или противораковых средств в комбинации с соединением или фармацевтической композицией настоящего изобретения будет способствовать:

1. получению лучшей эффективности в снижении роста опухоли или даже устранению опухоли по сравнению с введением любого из средств отдельно,

2. обеспечению введения меньших количеств вводимых химиотерапевтических средств,

3. обеспечению химиотерапевтического лечения, которое хорошо переносится пациентом с меньшим числом вредных фармакологических осложнений, чем наблюдается при однокомпонентных химиотерапиях и определенных других комбинированных терапиях,

4. обеспечению лечения более широкого спектра различных злокачественных новообразований у млекопитающих, в особенности, людей,

5. обеспечению более высокого показателя ответа среди леченных пациентов,

6. обеспечению более длительного времени выживания среди леченных пациентов по сравнению со стандартными химиотерапевтическими методами лечениями,

7. обеспечению более длительного времени прогрессии опухоли, и/или

8. получению результатов эффективности и переносимости, по меньшей мере столь же хороших, как результаты для средств, используемых по отдельности, по сравнению с известными случаями, когда комбинации других противораковых средств оказывают антагонистические действия.

Кроме того, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения также можно применять в комбинации с радиотерапией и/или оперативным вмешательством.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно применять в комбинации с облучением: т.е. обработка облучением сенсибилизирует раковые клетки к противоопухолевым иммунным ответам путем индукции гибели опухолевых клеток и последующей презентации опухолевых неоантигенов опухолереактивным Т-клеткам. Поскольку DGKζ усиливает антиген-специфическую активацию Т-клеток, общий эффект приводит к гораздо более сильной атаке на раковые клетки по сравнению с лечением только облучением.

Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает способ умерщвления опухоли, где перед введением одного или нескольких соединений настоящего изобретения используют общепринятую радиационную терапию.

Соединения настоящего изобретения можно вводить в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными компонентами, где комбинация не вызывает неприемлемые побочные действия. Настоящее изобретение также

охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения настоящего изобретения можно комбинировать со следующими компонентами:

131I-chTNT, абареликс, абемациклиб, абиратерон, акалабрутиниб, акларубицин, адалимумаб, адо-трастузумаб эмтанзин, афатиниб, афлиберцепт, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, альфарадин, алтретамин, амифостин, аминоглутетимид, гексиламинолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, анетумаб равтансин, ангиотензин II, антитромбин III, апалутамид, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, атезолизумаб, авелумаб, аксикабтаген цилолейсел, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, бесилесомаб, белиностат, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, бусерелин, брентуксимаб ведотин, бригатиниб, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кальцитонин, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбамазепин, карбоплатин, карбоквон, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, цемиплимаб, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, кобиметиниб, копанлисиб, крисантаспас, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даратумумаб, дарбепоэтин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депреотид, деслорелин, диангидрогалактитол, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, динутуксимаб, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, дурвалумаб, экулизумаб, эдреколомаб, элимусертиб (BAY1895344), элиптиний ацетат, элотузумаб, элтромбопаг, энасидениб, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин дзета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этинилэстрадиол, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотеровая кислота - меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб,

глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфан, индисетрон, инкадроновая кислота, мебулат ингенол, инотузумаба озогамицин, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, иксазомиб, ланреотид, лансопразол, лапатиниб, лазохолин, леналидомид, ленватиниб, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргестрел, натрий левотироксин, лисурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, лютеций Lu 177 дотатат, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метиросин, мидостаурин, мифамуртид, милтефосин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, мваси, набилон, набиксимолс, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, нецитумумаб, недаплатин, неларабин, нератиниб, неридроновая кислота, нетупитант/палоносетрон, ниволумаб, пентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нинтеданиб, нирапариб, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, олапариб, оларатумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготеин, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогамицин, p53 генная терапия, паклитаксел, палбоциклиб, палифермин, зерна палладия-103, палоносетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, панобиностат, пантопразол, пазопаниб, пегаспаргаза, ПЭГ-эпоэтин бета (метокси ПЭГ-эпоэтин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфлубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-K, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, пралатрексат, преднимустин, преднисон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хинаголид, рабепразол, ракотумомаб,

хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбуриказа, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, рибоциклиб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ролапитант, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, рукапариб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сарилумаб, сатумомаб, секретин, силтуксимаб, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрий глицидидазол, сонидегиб, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, талимоген лагерпарепвек, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипосид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тисагенлеклейсел, тислелизумаб, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, траметиниб, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфан, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбопоэтин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубицин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы итрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с другими средствами, нацеленными на иммунную систему, такими как ингибиторы иммунных контрольных точек, например, антагонисты оси aPD-1/-L1.

PD-1, наряду со своими лигандами PD-L1 и PD-L2, выполняют функции отрицательных регуляторов активации Т-клеток. PD-L1 сверхэкспрессируется при многих злокачественных новообразованиях, причем сверхэкспрессия PD-1 часто происходит сопутствующим образом в инфильтрирующих опухоль Т-клетках. Это приводит к ослаблению активации Т-клеток и уклонению от иммунного надзора, что способствует нарушению противоопухолевых иммунных ответов (M. E. Keir и др., Annu. Rev. Immunol. 2008, 26, 677-704).

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает комбинации, содержащие одно или несколько соединений общей формулы (I), как описано в настоящей заявке, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически

приемлемые соли, или смеси таковых, и один или несколько ингибиторов иммунных контрольных точек.

Предпочтительно, ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антагонист оси aPD-1/-L1.

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с ингибиторами DGKα, такими как ингибиторы DGKα, раскрытые в WO2020/006016, WO2020/006018 и WO 2021/041588. Поскольку DGKα в Т-клетках действует так же, как и DGKζ, двойное ингибирование значительно усиливает эффекторные функции Т-клеток по сравнению с клетками с делецией любой одной из изоформ DGK или клетками дикого типа (M. J. Riese и др. Cancer Res. (2013), 73(12); с. 3566–77).

Соединения изобретения можно дополнительно комбинировать с Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T клетки), такими как аксикабтаген-цилолейцел или тисагенлеклейцел. Активность CAR-T клеток может подавляться микроокружением опухоли (TME). Было показано, что нокаут киназ DGK с помощью методик, таких как Crispr, повышает активность CAR-T клеток в супрессивном TME (I. Y. Jung и др., Mol. Cells 2018, 41 (8), 717-723).

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает комбинации, содержащие одно или несколько соединений общей формулы (I), как описано в настоящей заявке, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, с Т-клетками с химерными антигенными рецепторами, (CAR-T клетки), CAR-NKT клетками или CAR-NK клетками.

Предпочтительно, Т-клетки с химерными антигенными рецепторами (CAR-T клетки) представляют собой аксикабтаген-цилолейцел или тисагенлеклейцел.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает применение соединений в соответствии с изобретением для экспансии Т-клеток, включая CAR-T и инфильтрирующие опухоль лимфоциты *ex-vivo*.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано в настоящей заявке, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для

экспансии Т-клеток, включая CAR-T клетки, CAR-NKT клетки или CAR-NK клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты *ex-vivo*.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению соединений в соответствии с изобретением для экспансии Т-клеток, включая CAR-T клетки, CAR-NKT клетки или CAR-NK клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты, *ex-vivo*.

Настоящее изобретение также включает *ex-vivo* способ экспансии Т-клеток, включая CAR-T клетки, CAR-NKT клетки или CAR-NK клетки и инфильтрирующие опухоль лимфоциты, включающий введение в контакт указанных Т-клеток с соединениями в соответствии с изобретением.

Соединения настоящего изобретения можно использовать для ингибирования, блокирования, уменьшения или снижения активности DGKζ, что приводит к модуляции разрегулированных иммунных ответов, например, блокировке иммуносупрессии и увеличению активации и инфильтрации иммунных клеток в контексте злокачественного новообразования и его иммунотерапии, что в конечном итоге обеспечит уменьшению роста опухоли.

Этот способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему, включая человека, количества соединения настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, которое является эффективным для лечения нарушения.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения ряда других нарушений, в которые вовлечена DGKζ, таких как, но не ограничиваясь ими, нарушения с разрегулированными иммунными ответами, воспаление, вакцинация против инфекции & злокачественного новообразования, вирусные инфекции, лимфопролиферативные нарушения, астма, глазные болезни и диабет 2 типа/резистентность к инсулину.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых,

для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ.

Фармацевтическая активность соединений в соответствии с изобретением может быть объяснена их активностью в качестве ингибиторов DGKζ.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, для лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, для приготовления фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности, злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей, с использованием эффективного количества соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, фармацевтически приемлемых солей, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, содержащие соединение общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, в частности, фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, и

одно или несколько вспомогательных веществ, в частности, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Можно использовать общепринятые методики приготовления таких фармацевтических композиций в подходящих дозированных формах.

Более того, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения в соответствии с изобретением могут проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели, они могут быть введены подходящим образом, как, например, пероральным, парентеральным, пульмональным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения соединения в соответствии с изобретением можно вводить в подходящих лекарственных формах.

Для перорального введения соединения в соответствии с изобретением можно ввести в дозированные формы, известные в уровне техники, которые доставляют соединения изобретения быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, с покрытиями, устойчивыми к желудочному соку или обеспечивающими контролируемое высвобождение, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), таблетки, растворяющиеся во рту, пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные дозированные формы соединения в соответствии с изобретением можно включать в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Лекарственными

формами, которые являются подходящими для парентерального введения, являются, среди прочего, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые являются подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров], капли в нос, растворы для носа, спреи для носа, таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть включены в указанные лекарственные формы. Это можно осуществить способом, известным как таковым, путем смешивания с фармацевтически подходящими вспомогательными веществами. Фармацевтически подходящие вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- филлеры и носители (такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- мазевые основы (такие как, например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основы для суппозиториев (такие как, например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),
- растворители (такие как, например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (такие как, например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры

сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полоксамеры (такие как, например, Pluronic®)),

- буферы, кислоты и основания (такие как, например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (такие как, например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (такие как, например, высокодисперсный силикагель),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие (такие как, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®), альгинаты, желатин),
- разрыхлители (такие как, например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят (такой как, например, Explotab®), поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза (такая как, например, AcDiSol®)),
- регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель (такой как, например, Aerosil®)),
- покрывающие вещества (такие как, например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit®)),

- вещества для капсул (такие как, например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (такие как, например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit®), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon®), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),
- пластификаторы (такие как, например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- вещества, способствующие проникновению,
- стабилизаторы (такие как, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (такие как, например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),
- красители (такие как, например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корригирующие вкус и/или запах.

Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и к ее применению в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности, лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) настоящего изобретения и по меньшей мере один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, для лечения и/или профилактики злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, в частности, опухолей жидких тканей и солидных опухолей.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, которая содержит:

- один или несколько первых активных компонентов, в частности, соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и
- один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, ингибиторов иммунных контрольных точек.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может представлять собой фиксированную комбинацию, нефиксированную комбинацию или набор компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой, например, первый активный компонент, такой как одно или несколько соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, и дополнительный активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в одной единственной форме. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например, в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в одной единице в несмешанном состоянии.

Термин "нефиксированная комбинация" или "набор компонентов" в настоящем изобретении используется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют в более, чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой первый активный компонент и дополнительный активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено.

На основании стандартных лабораторных методик, известных для оценки соединений, пригодных для лечения злокачественного новообразования или состояний с разрегулированными иммунными ответами, или других нарушений, связанных с аберрантной передачей сигналов DGKζ, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных активных компонентов или лекарственных средств, которые применяются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению для лечения одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими рассматриваемыми факторами, как конкретное соединение и используемая единица дозировки, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и выраженность состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, в общем варьируется от приблизительно 0.001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, и предпочтительно от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут варьироваться от дозирования один - три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "перерывы в приеме лекарственного средства" в течение которых пациент не принимает лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим эффектом и переносимостью. Единица дозировки может содержать от приблизительно 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или меньше одного раза в сутки. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования

предпочтительно будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один - четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного ингаляционного дозирования предпочтительно будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будет варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определяемых лечащим диагностом, активности определенного применяемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбинаций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области техники с использованием обычного экспериментального лечения.

Общие пути синтеза соединений настоящего изобретения

Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) можно получить в соответствии со следующими схемами 1, 2, 3 и 4. Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения его объема. Специалисту в данной области техники является очевидным, что порядок превращений, приведенный в качестве примера на схемах 1, 2, 3 и 4, может быть модифицирован различными путями. Следовательно, порядок превращений, приведенный в качестве примера на этих схемах, не предназначен для ограничения объема изобретения. Кроме того, модификации любого из заместителей R^1, R^2, R^3 или R^4 можно достичь до и/или после приведенных в качестве примера превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или реакции сочетания, такие как реакции амидного сочетания (реакции сочетания карбоновых кислот с аминами) или реакции сочетания,

катализируемые переходными металлами (такие, как хорошо известное сочетание Сузуки), известные специалисту в данной области техники. Эти превращения включают те реакции, которые вводят функции, позволяющие дополнительную модификацию заместителей. Подходящие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известны(-о) специалисту в данной области техники (см., например T.W. Greene и P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е изд., Wiley 1999). Конкретные примеры описаны в последующих параграфах.

Подходящие пути получения соединений формул (I-a) и (I-b), которые представляют подмножества общей формулы (I), которую, взятые вместе, они образуют, и получения соединений формулы (I-c), которая, в свою очередь, составляет подмножество формулы (I-a), описаны на схемах 1, 2, 3 и 4.

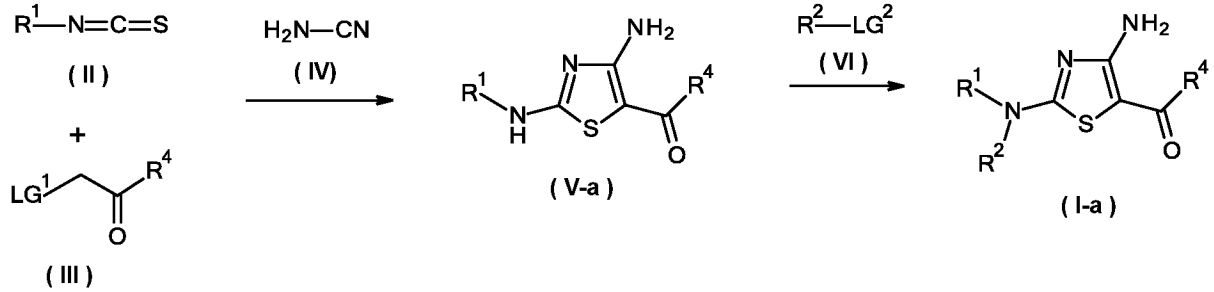


Схема 1: Путь получения соединений формулы (I-a), подмножества общей формулы (I), в которой R^3 представляет собой аминогруппу, из изотиоцианатов формулы (II) и кетонов формулы (III).

Соединения формулы (I-a), которая составляет подмножество общей формулы (I), в которой R^3 представляет собой аминогруппу, можно получить из изотиоцианатов формулы (II), в которой R^1 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и кетонов формулы (III), в которой R^4 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и в которой LG^1 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно атом хлора, брома или йода, более предпочтительно атом брома, по реакции с цианамидом (IV), в присутствии ненуклеофильного основания, предпочтительно 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (в настоящем документе также упоминается как DBU, CAS-RN 6674-22-2), в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно ацетонитриле, при температуре в диапазоне от 0°C до 50 °C, предпочтительно от 15°C до 30°C, более предпочтительно при комнатной

температуре, в течение времени в диапазоне от 1 часа до 100 часов, предпочтительно от 1 часа до 10 часов, более предпочтительно от 2 часов до 4 часов, с получением сначала промежуточных соединений формулы (V-a). Указанные промежуточные соединения формулы (V-a) затем можно подвергнуть реакции с соединениями формулы (VI), в которой R^2 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно атом хлора, брома или йода, или (метилсульфонил)окси или [(4-метилфенил)сульфонил]окси группу, более предпочтительно атом брома, в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно N,N-диметилформамиде, при температуре в диапазоне от 60°C до 120 °C, предпочтительно от 80°C до 100°C, более предпочтительно от 90°C, в течение времени в диапазоне от 30 минут до 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 4 часов, более предпочтительно 2 часов, с получением соединений настоящего изобретения формулы (I-a). Указанное превращение промежуточных соединений формулы (V-a) в соединения настоящего изобретения формулы (I-a) по реакции с соединениями формулы (VI) также можно с успехом выполнить в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно N,N-диметилформамиде, при температуре в диапазоне от 0°C до 60 °C, предпочтительно от 10°C до 40°C, более предпочтительно при комнатной температуре в соответствии с определением в настоящей заявке, в течение времени в диапазоне от 6 часов до 48 часов, предпочтительно от 12 часов до 24 часов. Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части. Как указано во вступительном параграфе этого раздела, заместители, например, заместители, присоединенные к R^1 и R^4, можно модифицировать различными методами, известными специалисту в данной области техники, либо во время осуществления данного пути синтеза, либо на заключительной стадии. Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части.

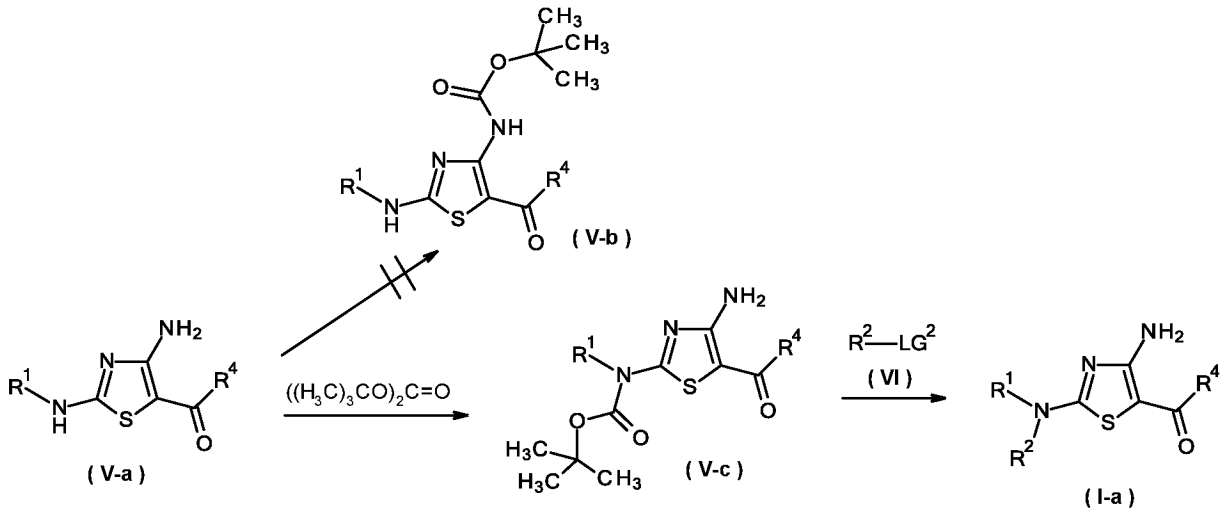


Схема 2: Альтернативный путь получения соединений формулы (I-a), подмножества общей формулы (I), в которой R^3 представляет собой аминогруппу, из промежуточных соединений формулы (V-a).

Реакция между промежуточными соединениями формулы (V-a) и соединениями формулы (VI) протекает селективно у атома азота, присоединенного к С-2 тиазола, без участия -NH_2 группы, присоединенной к С-4. Как показано на Схеме 2, это также применимо к аналогичной реакции с ди-*трет*-бутилдикарбонатом, что дает соединения формулы (V-c), но не соединения формулы (V-b), а указанные соединения формулы (V-c) подобным образом превращают по реакции с соединениями формулы (VI), в которой R^2 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно атом хлора, брома или йода, более предпочтительно атом брома, в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно N,N-диметилформамиде, при температуре в диапазоне от 60°C до 120 °C, предпочтительно от 80°C до 100°C, более предпочтительно от 90°C, в течение времени в диапазоне от 30 минут до 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 4 часов, более предпочтительно 2 часов, в соединения настоящего изобретения, формулы (I-a). Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части.

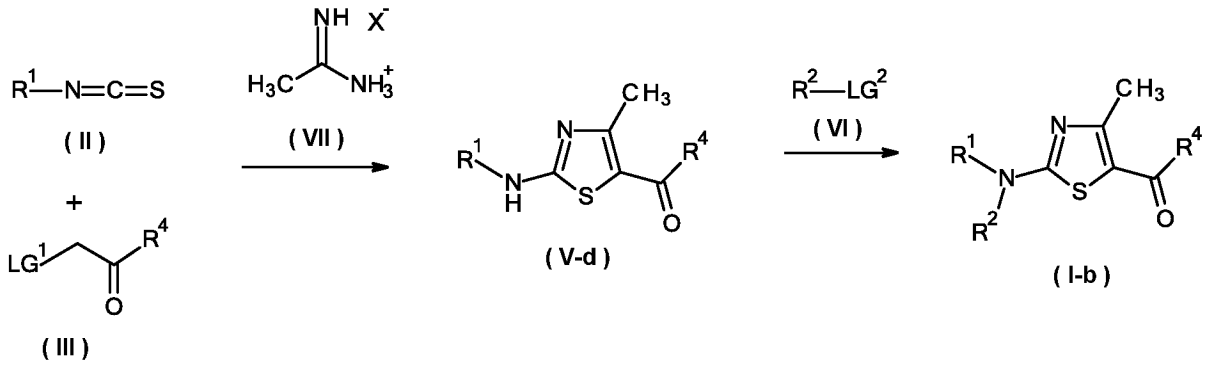


Схема 3: Путь получения соединений формулы (I-b), подмножества общей формулы (I), в которой R^3 представляет собой метильную группу, из изотиоцианатов формулы (II) и кетонов формулы (III).

Соединения формулы (I-b), которая составляет подмножество общей формулы (I), в которой R^3 представляет собой метильную группу, можно получить из изотиоцианатов формулы (II), в которой R^1 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и кетонов формулы (III), в которой R^4 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и в которой LG^1 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно атом хлора, брома или йода, более предпочтительно атом брома, по реакции с солью этанимидамида формулы (VII), в которой X^- представляет собой одновалентный анион, предпочтительно хлорид, бромид, йодид или ацетат, более предпочтительно хлорид, в присутствии ненуклеофильного основания, предпочтительно 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (в настоящем документе также упоминается как DBU, CAS-RN 6674-22-2), в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно ацетонитриле, при температуре в диапазоне от 0°C до 50 °C, предпочтительно от 15°C до 30°C, более предпочтительно при комнатной температуре, в течение времени в диапазоне от 1 часа до 100 часов, предпочтительно от 1 часа до 10 часов, более предпочтительно от 2 часов до 4 часов, с получением сначала промежуточных соединений формулы (V-d). Указанные промежуточные соединения формулы (V-d) затем можно подвергнуть реакции с соединениями формулы (VI), в которой R^2 имеет значение, приведенное для общей формулы (I), и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно атом хлора, брома или йода,

или (метилсульфонил)окси или [(4-метилфенил)сульфонил]окси группу, более предпочтительно атом брома, в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно N,N-диметилформамиде, при температуре в диапазоне от 60°C до 120 °C, предпочтительно от 80°C до 100°C, более предпочтительно от 90°C, в течение времени в диапазоне от 30 минут до 24 часов, предпочтительно от 1 часа до 4 часов, более предпочтительно 2 часов, с получением соединений настоящего изобретения формулы (I-b). Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части.

Соединения формул (II), (III), (IV), (VI), и (VII) большей частью являются коммерчески доступными или могут быть получены с использованием способов, известных специалисту в данной области техники, см., например, F. Calderon и др. Journal of Medicinal Chemistry 2017, 60 (16), 6880 – 6896, для получения изотиоцианатов формулы (II); см. также протоколы синтеза промежуточных соединений 200-208 в Экспериментальной части, или Y. Xing и др. European Journal of Organic Chemistry 2017, 2017 (4), 781 – 785; A. Wu и др. Tetrahedron 2013, 69 (31), 6392 – 6398, для получения кетонов формулы (III); см. также протоколы синтеза промежуточных соединений 198 и 199 в Экспериментальной части.

Альтернативно, соединения формулы (I-a), которая составляет подмножество общей формулы (I), в которой R^3 представляет собой аминогруппу, можно получить из предшественников, в которых группа R^4 замещена группой, не охватываемой определением R^4 (такой как карбокси группа), что, однако, позволяет ввести группы R^4, отличающиеся разнообразием заместителей, из общего предшественника, такого как карбоксамиды формулы (I-c) (Схема 4).

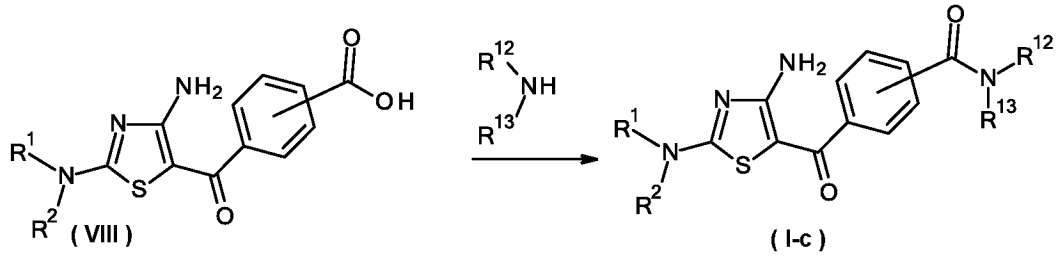
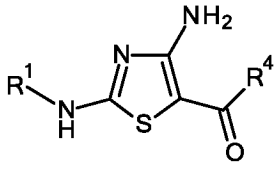


Схема 4: Путь получения дополнительных соединений изобретения формулы (I-c) из перспективных промежуточных соединений формулы (VIII).

На Схеме 4 приведены в качестве примера (без какого-либо ограничения изобретения) превращения перспективных промежуточных соединений формулы (VIII), которые можно получить с использованием способов, описанных на предыдущих схемах, в комбинации с хорошо зарекомендовавшими себя способами, такими как омыление сложных эфиров карбоновых кислот. Таким образом, производные карбоновых кислот формулы (VIII) можно подвергнуть реакции в хорошо известных реакциях амидного сочетания с аминами $(R^{12})(R^{13})NH$ в присутствии агента сочетания, такого как HATU, и третичного амина, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, и необязательно в присутствии DMAP, в диполярном апротонном растворителе в соответствии с определением в настоящей заявке, предпочтительно N,N-диметилформамиде, при температуре в диапазоне от 0°C до 50 °C, предпочтительно при комнатной температуре в соответствии с определением в настоящей заявке, в течение времени в диапазоне от 2 часов до 24 часов, предпочтительно от 12 часа до 20 часов, с получением карбоксамидного соединения настоящего изобретения формулы (I-c). Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части.

В соответствии со вторым аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формул (I-a) и (I-b), которые представляют подмножества общей формулы (I), как указано выше, которую, взятые вместе, они образуют.

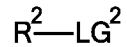
В соответствии со вторым вариантом осуществления второго аспекта, указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (V-a):



(V-a),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

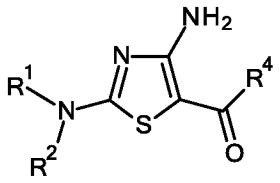
с соединением формулы (VI):



(VI),

в которой R^2 является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке,

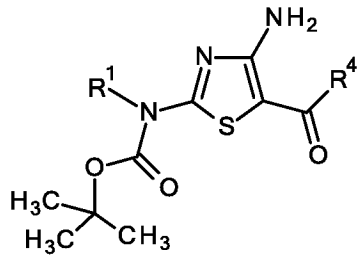
таким образом, с получением соединения формулы (I-a):



(I-a),

в которой R^1, R^2 и R^4 принимают значения согласно вышеприведенному определению.

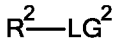
В соответствии с третьим вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формулы (I-a), причем указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (V-c):



(V-c),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

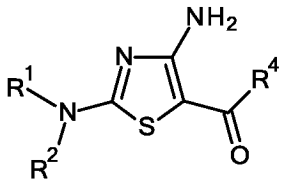
с соединением формулы (VI):



(VI),

в которой R^2 является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке,

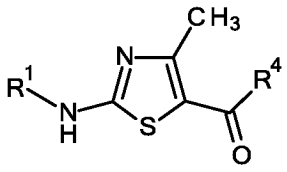
таким образом, с получением соединения формулы (I-a):



(I-a),

в которой R^1, R^2 и R^4 принимают значения согласно вышеприведенному определению.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формулы (I-b), причем указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (V-d):



(V-d),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

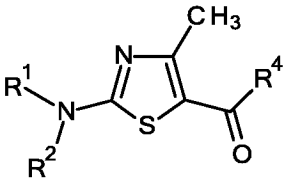
с соединением формулы (VI):



(VI),

в которой R^2 является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке,

таким образом, с получением соединения формулы (I-b) :

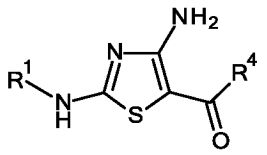


(I-b),

в которой R^1, R^2 и R^4 принимают значения согласно вышеприведенному определению.

В соответствии с третьим аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формул (I-a) и (I-b), которые представляют подмножества общей формулы (I), как указано выше, которую, взятые вместе, они образуют.

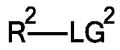
В соответствии со вторым вариантом осуществления третьего аспекта, указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (V-a):



(V-a),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

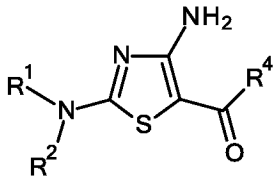
с соединением формулы (VI):



(VI),

в которой R^2 является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке,

таким образом, с получением соединения формулы (I-a):



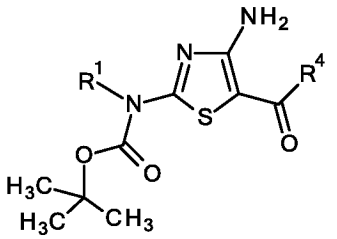
(I-a),

в которой R^1, R^2 и R^4 принимают значения согласно вышеприведенному определению, и

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

В соответствии с третьим вариантом осуществления третьего аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формулы (I-

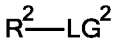
a), причем указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (V-c):



(V-c),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

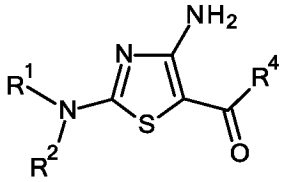
с соединением формулы (VI):



(VI),

в которой R^2 является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке,

таким образом, с получением соединения формулы (I-a):

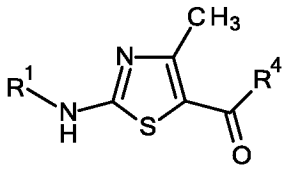


(I-a),

в которой R^1, R^2 и R^4 принимают значения согласно вышеприведенному определению, и

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления третьего аспекта, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений формулы (I-b), причем указанные способы включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения формулы (V-d):



(V-d),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

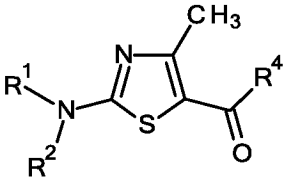
с соединением формулы (VI):



(VI),

в которой R^2 является таким, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и в которой LG^2 представляет собой уходящую группу в соответствии с определением в настоящей заявке,

таким образом, с получением соединения формулы (I-b):



(I-b),

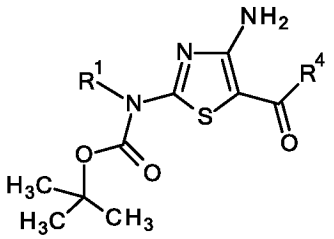
в которой R^1, R^2 и R^4 принимают значения согласно вышеприведенному определению, и

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения общей формулы (I), причем указанные способы включающий стадии, описанные в Экспериментальной части данной заявки.

В соответствии с четвертым аспектом, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений формул (I-a) и (I-b), которые представляют подмножества общей формулы (I), как указано выше, которую, взятые вместе, они образуют.

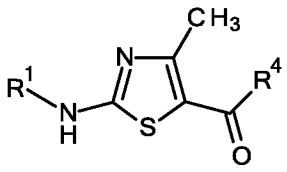
В соответствии со вторым вариантом осуществления четвертого аспекта, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения формулы (V-c):



(V-c),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше.

В соответствии с третьим вариантом осуществления четвертого аспекта, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения формулы (V-d):

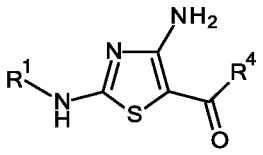


(V-d),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше.

В соответствии с пятым аспектом, настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений для получения соединений формул (I-a) и (I-b), которые представляют подмножества общей формулы (I), как указано выше, которую, взятые вместе, они образуют.

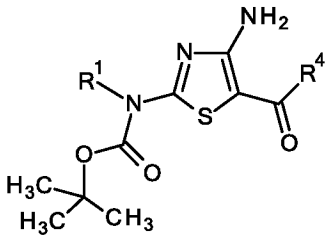
В соответствии со вторым вариантом осуществления пятого аспекта, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения формулы (V-a):



(V-a),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше, для получения соединения формулы (I-a) согласно вышеприведенному определению.

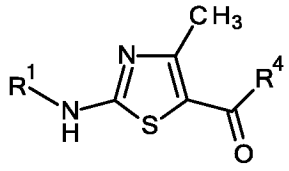
В соответствии с третьим вариантом осуществления пятого аспекта, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения формулы (V-c):



(V-c),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше, для получения соединения формулы (I-a) согласно вышеприведенному определению.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления пятого аспекта, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения формулы (V-d):



(V-d),

в которой R^1 и R^4 являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше, для получения соединения формулы (I-b) согласно вышеприведенному определению.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений, которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся промежуточных соединений формул (V-a), (V-c) и (V-d), как указано выше.

Описание фигур

Фигура 1: DGKz_hu_1, кодирующая DGKζ человека, M1 - V928 плюс N-концевая Flag-метка, как описано в SEQ ID No. 1.

Фигура 2: SIINFEKL аминокислотная последовательность, как описано в SEQ ID No. 2.

Фигура 3: OVA-30 пептидная последовательность, как описано в SEQ ID No. 3.

Фигура 4: Flag-метка, как описано в SEQ ID No. 4.

Фигура 5: Последовательность Козак для инициирования трансляции, как описано в SEQ ID No. 5.

Фигура 6: 50% тепловые эллипсоиды соединения Примера 49.2, Молекула 1. F171 и F151 представляют собой две уточненные позиции для 180° разупорядочения по оси C13-C16.

Фигура 7: 50% тепловые эллипсоиды соединения Примера 59.1, Молекула 1

Фигура 8: 50% тепловые эллипсоиды соединения Примера 61.2, Молекула 1

Фигура 9: 50% тепловые эллипсоиды соединения Примера 62.2, Молекула 1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Формы ЯМР пиков указаны в том виде, в каком они проявляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не рассматривались. Мультиплетности указаны согласно форме конкретного сигнала, которая проявляется в спектре, ЯМР-спектроскопические эффекты более высокого порядка во внимание не принимались. Мультиплетности сигналов ЯМР: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, quin = квинтет, br = широкий сигнал, m = мультиплет. Сигналы ЯМР: сдвиг в [м.д.]. Комбинации мультиплетностей могут представлять собой, например, dd = дублет дублетов.

Химические названия генерировали с использованием программного обеспечения, такого как ACD/Name, пакетная версия 14.05, от ACD/Labs, и BioVia Draw 2019, версия 19.1 NET, и, при необходимости, химические названия адаптировали. В ряде случаев общепринятые названия коммерчески доступных реагентов использовали вместо химических названий, генерированных с использованием вышеупомянутого программного обеспечения.

Все реагенты, синтез которых не описан в экспериментальной части, были приобретены на коммерческой основе, либо указанные реагенты являются известными соединениями или могут быть получены из известных соединений известными способами специалистом в данной области техники.

В Таблице 1 перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе "Примеры", поскольку они не поясняются в основном тексте. Другие

сокращения имеют значения, по существу обычные для специалиста в данной области техники.

Таблица 1: Сокращения

$CDCl_3$	дейтерохлороформ
ДМД	диодно-матричный детектор
SQD	одиночный квадрупольный детектор
Azura UVD	одиночный УФ-детектор с переменной длиной волны для ВЭЖХ
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО-d6	дейтерированный диметилсульфоксид
ДМСО	диметилсульфоксид
ИДСР	испарительный детектор светорассеяния
ЭРИ - положит.	электрораспылительная ионизация, положительный режим
Прим.	пример
HATU	гексафторфосфат (7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)
ЖХ-МС	жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией
мл	миллилитр
мин	минута(-ы)
MTBE	метил-*трет*-бутиловый эфир
ОФ-ВЭЖХ	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
Rt	время удержания
к.т.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
ТГФ	тетрагидрофуран
EtOAc	этилацетат
ТСХ	тонкослойная хроматография
рац	рацемический

мкМ микромолярный

М молярный

СВЭЖХ (UPLC) сверхэффективная жидкостная хроматография

СВЭЖХ-МС (UPLC-MS) сверхэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

BEH гибрид с этиленовым мостиком

CSH гибрид с заряженной поверхностью

УФ ультрафиолет

CAS-RN номер по реферативному журналу «Кемикал Абстрактс»

ЯМР ядерный магнитный резонанс

МГц мегагерц

Стандартная методика аналитической СВЭЖХ-МС

Метод 1 / кислотный

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; впрыскивание: 2 мкл; ДМД сканирование: 210-400 нм; ИДСР

Метод 2 / основный

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; впрыскивание: 2 мкл; ДМД сканирование: 210-400 нм; ИДСР

Метод 3 / основный

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC CSH C18 1.7 мкм 50x2.1 мм; элюент A: вода + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% B, 1.6-2.0 мин 99% B; поток 0.8 мл/мин; температура: 60 °C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Оптическое вращение

Значения оптического вращения измеряли с помощью поляриметра JASCO Polarimeter 2000, используя указанные растворитель и концентрацию в каждом

случае при 20°C, длине волны 589 нм, времени интеграции 10 с и толщине слоя 100 мм.

Очистка соединений - Общая методика

Соединения примеров и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут требовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области техники и может существовать несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях загрязнения можно удалить путем перемешивания с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные силикагелевые картриджи, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с системой автоматической очистки Biotage (SP4® или Isolera Four®) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоочистительную систему Waters, оснащенную диодно-матричным детектором и/или масс-спектрометром с ионизацией методом электрораспыления, работающим в режиме реального времени, в комбинации с подходящей предварительно заполненной обращенно-фазовой колонкой, и элюенты, такие как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях, методы очистки согласно вышеприведенному описанию могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточно основной или кислой функцией, в форме соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, аммониевая соль. Соль этого типа можно превратить либо в форму свободного основания, либо в форму свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо соединение

в последующих биологических анализах можно использовать в виде солей. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная и описанная в данной заявке, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может использоваться в биологическом анализе с целью количественного определения специфической биологической активности.

Конкретные способы описаны ниже и в соответствующих протоколах, описывающих получение соединений примеров и промежуточных соединений.

Препаративная ВЭЖХ

Прибор: насос: Labomatic HD-3000, головка HDK 280, модуль градиента низкого давления ND-B1000; ручной кран-дозатор для ввода проб: Rheodyne 3725i038; детектор: Knauer Azura UVD 2.15; коллектор: Labomatic Labocol Vario-4000; колонка: Chromatorex RP C-18 10 мкм, 125x30 мм; элюент с градиентом; УФ-детектирование. Элюент: растворитель A: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%; кислотный) или 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%, основный), растворитель B: ацетонитрил; поток 150 мл/мин.

Градиенты:

Метод A: 0.00-0.50 мин 1% B, 0.50–6.00 мин 1-25% B, 6.00-6.10 мин 25-100% B, 6.10-8.00 мин 100% B

Метод B: 0.00-0.50 мин 10% B, 0.50–6.00 мин 10-50% B, 6.00-6.10 мин 50-100% B, 6.10-8.00 мин 100% B

Метод C: 0.00-0.50 мин 15% B, 0.50–6.00 мин 15-55% B, 6.00-6.10 мин 55-100% B, 6.10-8.00 мин 100% B

Метод D: 0.00-0.50 мин 30% B, 0.50–6.00 мин 30-70% B, 6.00-6.10 мин 70-100% B, 6.10-8.00 мин 100% B

Метод E: 0.00-0.50 мин 40% B, 0.50–6.00 мин 40-80% B, 6.00-6.10 мин 80-100% B, 6.10-8.00 мин 100% B

Метод F:

Прибор: автоочистительная система Waters; колонка: Waters CSH C18 5 мк 100x30 мм; элюент A: вода + 0.1 об.% водного раствора аммиака (32%), элюент B: ацетонитрил, ДМД сканирование: 210-400 нм; МС прибор: QDA (Waters); коллектор-триггер: ДМД-МС, скорость потока: 60 мл/мин.

Хиральная ВЭЖХ и отнесение стереохимии

Разделение смесей стереоизомеров, таких как рацемические соединения, с помощью хиральной ВЭЖХ может привести к выделению отдельных стереоизомеров с неизвестной конфигурацией соответствующих стереогенных центров в выделенных изомерах. Ниже по тексту, полные химические названия всех таких отделенных изомеров, полученных из смеси изомеров, включая (R) и (S) конфигурации, перечислены в алфавитном порядке вместе со всеми соответствующими номерами промежуточных соединений или примеров, за которыми приведены отдельные изомеры с информацией касательно их аналитических данных, выделения и выхода, за которыми следуют такие дескрипторы, как "(энантиомер 1)", "(стереоизомер 2)" и т.п. Подобным же образом в настоящей заявке описаны соединения примеров, полученные из исходных веществ, представляющих собой отдельные стереоизомеры с неизвестной абсолютной конфигурацией. Порядок, в котором приведены полные химические названия (включая (R) и (S) конфигурации), не может быть истолкован как кодирующий какую-либо взаимосвязь с номерами индивидуальных промежуточных соединений или соединений примеров.

Препаративная флэш-хроматография

Прибор: Biotage Isolera Four; насос: Dual-Piston; скорость потока: от 1 до 200 мл/мин; внутренний детектор: 200-400 нм (УФ-детектор с перестраиваемой длиной волны); число входов для растворителя: 4; картриджи: Biotage SNAP Ultra™, размеры: 10 г, 25 г, 50 г, 100 г, 340 г, среда: Biotage® HP-Sphere - 25 мкм сферический силикагель, разрешение: минимум 7000 N/м (число тарелок, на метр) типично 10 000 N/м; растворитель A: гексан, растворитель B: этилацетат, растворитель C: дихлорметан, растворитель D: этанол; растворитель E: метанол; УФ-режимы сбора: одиночный/двойной/λ-все длины волн (переменная длина УФ волны); режимы фракционирования: объем, порог, порог с объемом, малый наклон, средний наклон, пользовательский наклон или с помощью внешнего детектирования.

Метод X: градиент с растворителями A и B, λ-все длины волн

Метод Y: градиент с растворителями C и D, λ-все длины волн

Метод Z: градиент с растворителями C и E, λ-все длины волн

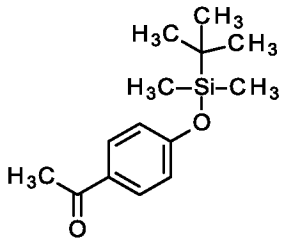
Различные аспекты изобретения, описанного в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данной заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточное соединение 1

1-(4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}фенил)этан-1-он

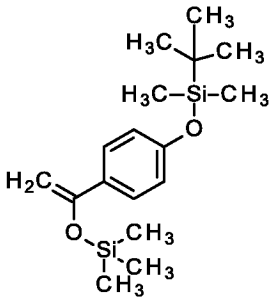


1-(4-Гидроксифенил)этан-1-он (2.00 г, 14.7 ммоль) вносили в дихлорметан (25 мл) при 0°C. Добавляли 4-диметиламинопиридин (100 мг, 819 мкмоль; CAS-RN 1122-58-3) и имидазол (2.00 г, 29.4 ммоль; CAS-RN 288-32-4). К смеси по каплям добавляли раствор *трет*-бутил(хлор)диметилсилана (3.32 г, 22.0 ммоль) в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент 0-10 %) с получением 3.7 г (выход 96 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*): δ м.д. = 0.23 (s, 6 H), 0.99 (s, 9 H), 2.55 (s, 3 H), 6.85 - 6.89 (m, 2 H), 7.86 - 7.90 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 2

трет-бутил(диметил)(4-{1-[(триметилсилил)окси]этенил}фенокси)силан

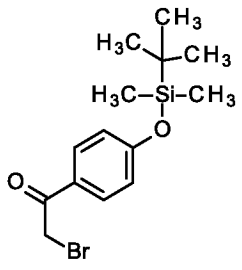


Раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (1.5 мл, 2.0 М, 3.0 ммоль; CAS-RN 4111-54-0) готовили в атмосфере аргона при –70°C и добавляли 1-(4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}фенил)этан-1-он (500 мг, 2.00 ммоль, Промежуточное соединение 1). Смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавляли хлортриметилсилан (1.6 мл, 13 ммоль; CAS-RN 75-77-4), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. Смесь выливали в смесь вода/соляной раствор и экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением 700 мг (выход 98 %) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*): δ м.д. = 0.07 (s, 9 H), 0.77 - 0.82 (m, 15 H), 4.13 - 4.15 (m, 1 H), 4.60 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H), 6.57 - 6.61 (m, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 3

2-бром-1-(4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}фенил)этан-1-он



Трет-бутил(диметил)(4-{1-[(триметилсилил)окси]этенил}фенокси)силан (695 мг, 2.15 ммоль; Промежуточное соединение 2) вносили при 0 °C в тетрагидрофуран (57 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (460 мг, 2.59 ммоль; CAS-RN 128-08-5). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т.

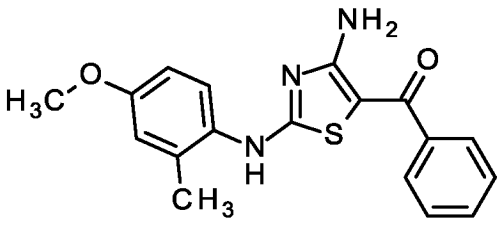
Смесь обрабатывали смесью вода/соляной раствор и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан/этилацетат, градиент 0-10 %) с получением 460 мг (выход 62 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*): δ м.д. = 0.24 - 0.26 (m, 6 H), 0.99 (s, 9 H), 4.40 (s, 2 H), 6.90 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.91 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.58 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 329.2 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 4

[4-амино-2-(4-метокси-2-метиланилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон



1-Изотиоцианато-4-метокси-2-метилбензол (225.1 мг, 1.26 ммоль) растворяли в ацетонитриле (25 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (190 мг, 1.26 ммоль) и цианамида (63.4 мг, 1.51 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т., добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (96 мг, 0.62 ммоль) и 2-бром-1-фенилэтанона (225 мг, 1.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Суспензию обрабатывали водой и осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и небольшим количеством этилацетата и сушили путем лиофилизации с получением 351 мг (выход 78 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 2.19 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.78 (dd, *J*=8.62, 2.79 Гц, 1 H), 6.88 (d, *J*=2.79 Гц, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 3 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 7.75 - 8.52 (m, 2 H), 9.90 - 10.16 (br s, 1 H).

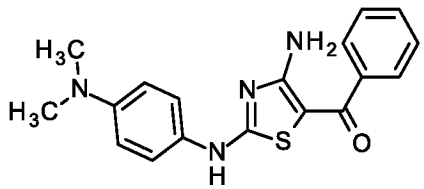
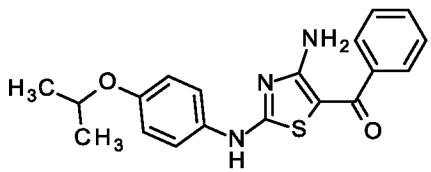
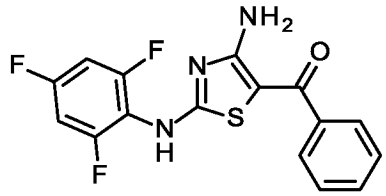
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 340.1 $[M+H]^+$

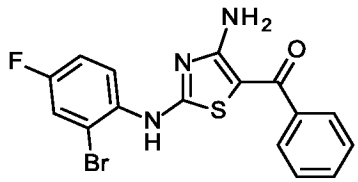
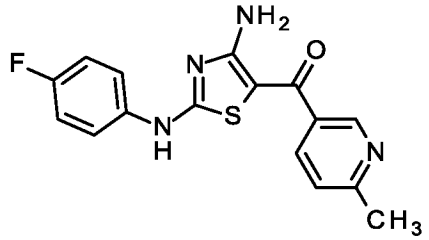
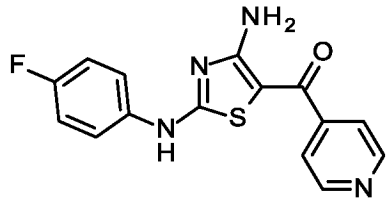
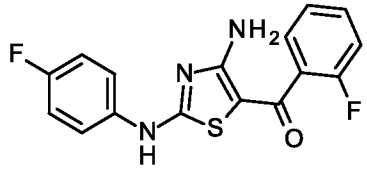
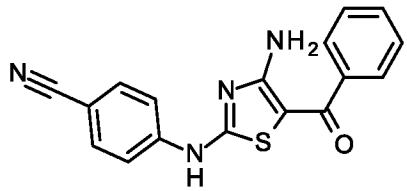
Следующие промежуточные соединения получали из коммерческих исходных веществ, указанных в Таблице 2 ниже, используя ту же методику, что

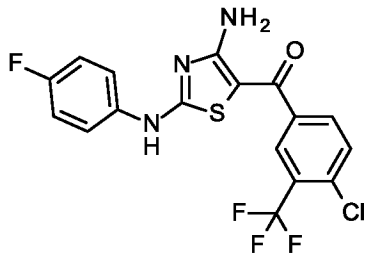
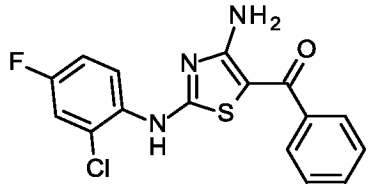
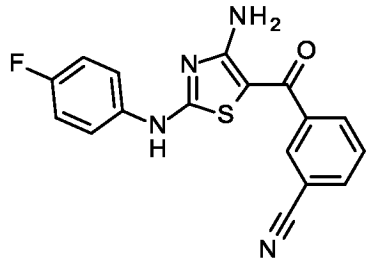
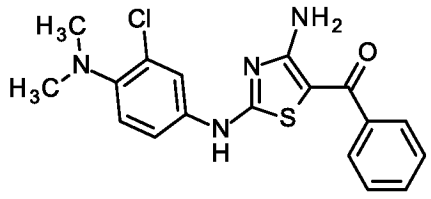
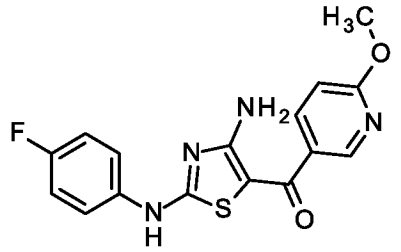
и в случае с Промежуточным соединением 4, с последующей очисткой с помощью хроматографии при необходимости. Если на необходимость очистки не указано, соответствующее указанное в заголовке соединение выделяли в виде сырого продукта.

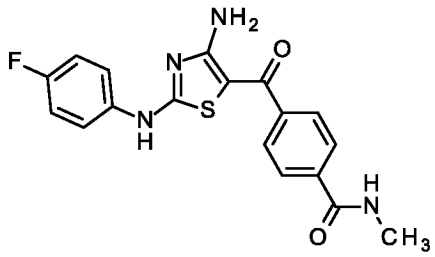
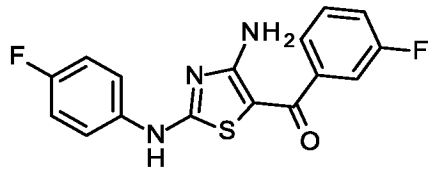
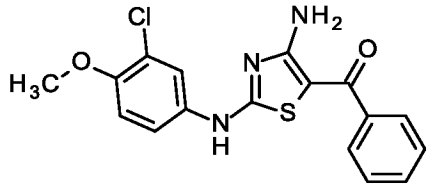
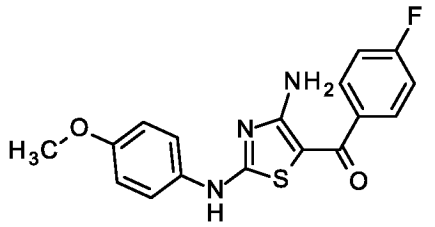
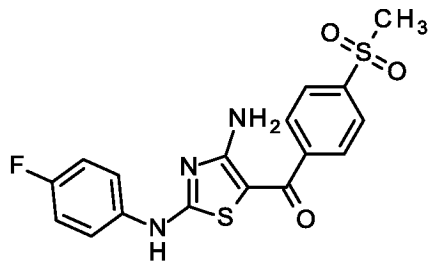
При необходимости сырой продукт очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности). В случае, если выпадение осадка не наблюдалось, реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии, как указано в Таблице 2.

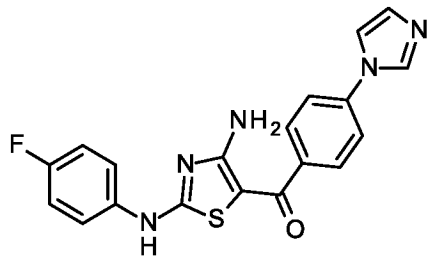
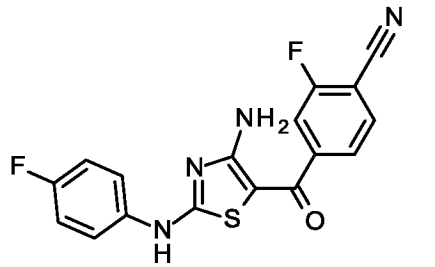
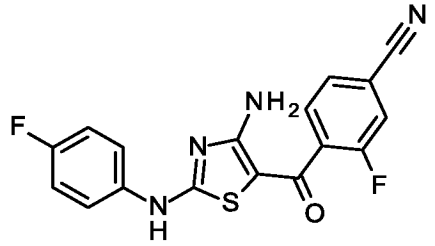
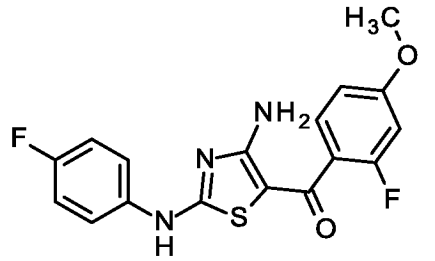
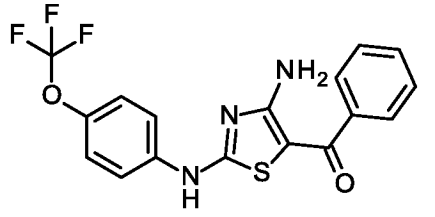
Таблица 2: Промежуточные соединения 5 – 77

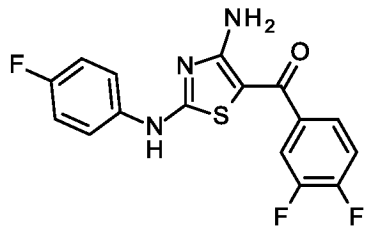
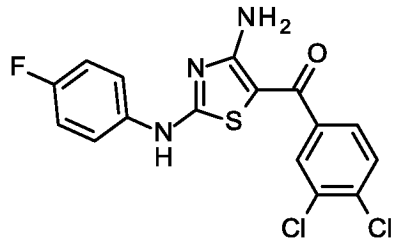
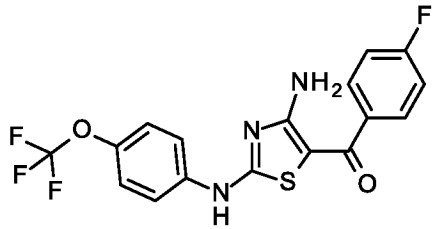
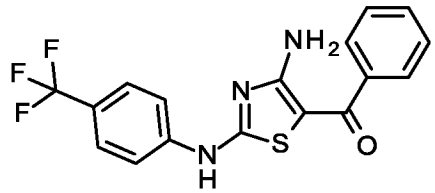
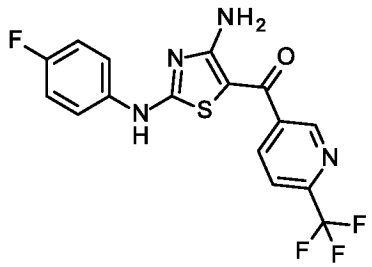
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
5	 [4-амино-2-[4-(диметиламино)анилино]тиазол-5-ил]-фенилметанон	4-изотиоцианато-N,N-диметиланилин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.87 (s, 6 H), 6.72 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 7.30 (br d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.38 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (dd, *J*=7.48, 2.15 Гц, 2 H), 7.82 - 8.55 (m, 2 H), 10.32 - 10.58 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, кислотный) выход 10 %
6	 [4-амино-2-(4-изопропоксианилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	1-изопропокси-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.24 (d, *J*=6.08 Гц, 6 H), 4.56 (spt, *J*=6.04 Гц, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 5 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.89 - 8.41 (m, 2 H), 10.57 - 10.61 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 354.8 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, кислотный) выход 66 %
7	 [4-амино-2-(2,4,6-трифторанилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	1,3,5-трифтор-2-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.38 (m, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.63 (m, 2 H), 7.97 - 8.42 (m, 2 H), 10.22 - 10.38 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 350.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 68 %

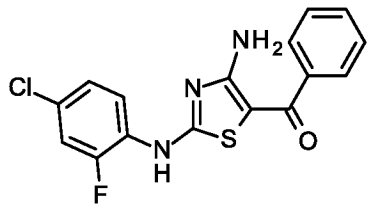
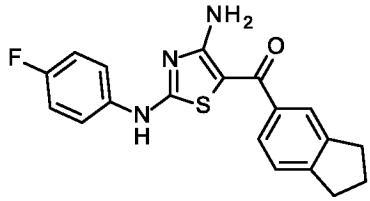
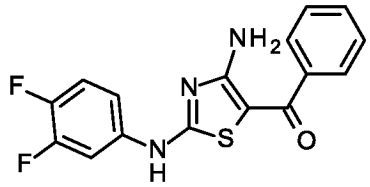
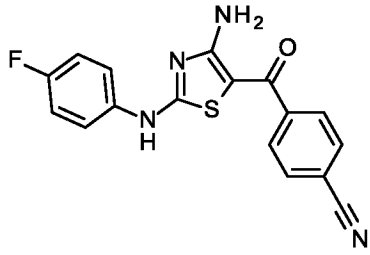
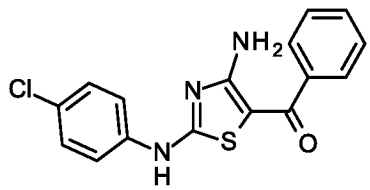
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
8	 [4-амино-2-(2-бром-4-фторанилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	2-бром-4-фтор-1-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.33 (td, *J*=8.55, 2.91 Гц, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (dd, *J*=7.48, 1.90 Гц, 2 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.96 - 8.45 (m, 2 H), 10.20 - 10.49 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 350.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 33 %
9	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(6-метил-3-пиридил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-хлор-1-(6-метилпиридин-3-ил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.52 (s, 3 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.36 (d, *J*=7.86 Гц, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.92 (dd, *J*=7.86, 2.28 Гц, 1 H), 8.14 - 8.48 (m, 2 H), 8.72 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H), 10.87 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 329.2 $[M+H]^+$ выход 72 %
10	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-пиридил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-пиридил)этанон; гидробромид (1:1)	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.56 - 7.58 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 8.27 - 8.47 (m, 2 H), 8.70 (d, *J*=5.83 Гц, 2 H), 10.83 - 11.02 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315.1 $[M+H]^+$ выход 76 %
11	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(2-фторфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(2-фторфенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 8.16 (br s, 2 H), 10.79 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332.3 $[M+H]^+$ выход 92 %
12	 4-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)амино]бензонитрил	4-изотиоцианатобензонитрил; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.68 (dd, *J*=7.73, 1.65 Гц, 2 H), 7.81 (s, 4 H), 8.17 - 8.40 (m, 2 H), 11.08 - 11.35 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 321.1 $[M+H]^+$ выход 56 %

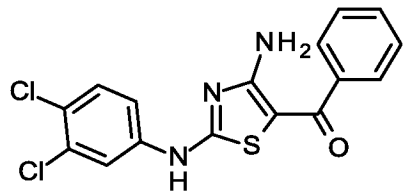
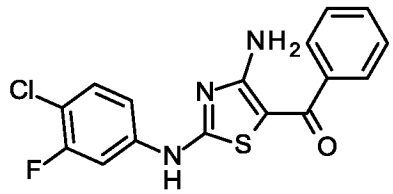
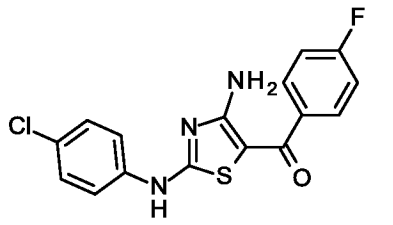
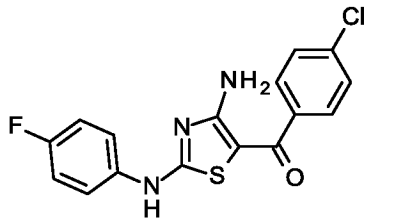
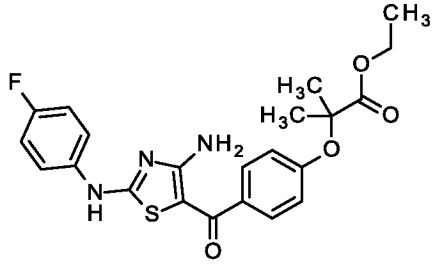
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
13	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.66 (br d, *J*=4.06 Гц, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.28 - 8.49 (m, 2 H), 10.90 - 10.96 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 31 %
14	 [4-амино-2-(2-хлор-4-фторанилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	2-хлор-4-фтор-1-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 3 H), 7.58 (dd, *J*=8.49, 2.91 Гц, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.81 (dd, *J*=9.12, 5.83 Гц, 1 H), 8.17 (br s, 2 H), 10.36 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 348.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 67 %
15	 3-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензонитрил	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 3-(бромацетил)бензонитрил	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.69 (t, *J*=7.98 Гц, 1 H), 7.97 (dd, *J*=7.86, 1.77 Гц, 2 H), 8.06 (t, *J*=1.52 Гц, 1 H), 8.33 (br s, 2 H), 10.81 - 10.97 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339.2 $[M+H]^+$ выход 78 %
16	 [4-амино-2-[3-хлор-4-(диметиламино)анилино]тиазол-5-ил]-фенилметанон	2-хлор-4-изотиоцианато-N,N-диметиланилин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.68 (s, 6 H), 7.14 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 3 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.69 - 7.74 (m, 1 H), 8.22 (br s, 2 H), 10.58 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 373.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 66 %
17	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(6-метокси-3-пиридил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.91 (s, 3 H), 6.91 (dd, *J*=8.49, 0.63 Гц, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.98 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 8.24 (br s, 2 H), 8.51 (dd, *J*=2.53, 0.76 Гц, 1 H), 10.85 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 345.2 $[M+H]^+$ выход 72 %

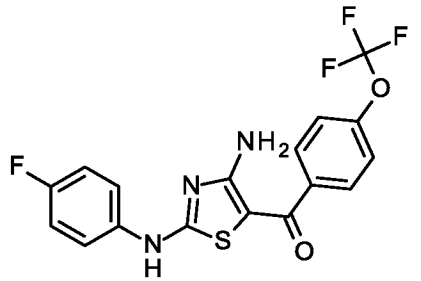
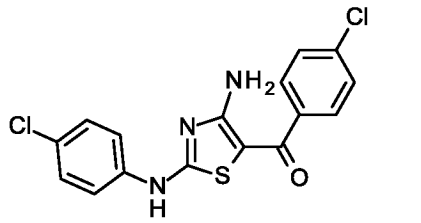
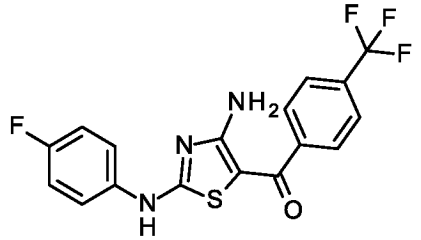
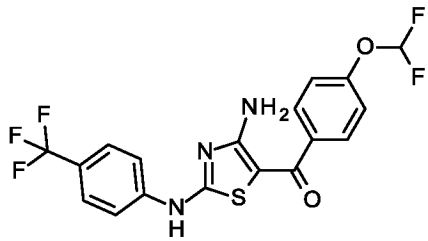
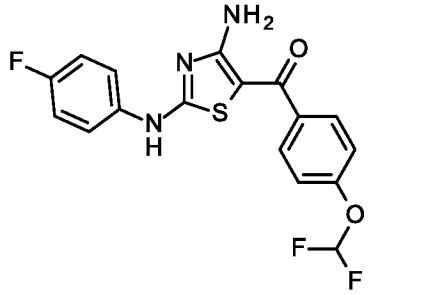
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
18	 4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-метилбензамид	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 4-(бромацетил)-N-метилбензамид	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 31 %
19	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(3-фторфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(3-фторфенил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 13 %
20	 [4-амино-2-(3-хлор-4-метоксианилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-метоксибензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.83 (s, 3 H), 7.15 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.41 (dd, *J*=8.87, 2.79 Гц, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.82 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 10.71 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 360.2 $[M+H]^+$ выход 39 %
21	 [4-амино-2-(4-метоксианилино)тиазол-5-ил]-(4-фторфенил)метанон	1-изотиоцианато-4-метоксибензол; 2-бром-1-(4-фторфенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.74 (s, 3 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.28 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.45 (br d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.67 - 7.73 (m, 2 H), 7.89 - 8.50 (m, 2 H), 10.64 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Y, 1-10%) выход 66 %
22	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-метилсульфонилфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(метилсульфонил)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.28 (s, 3 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 7.88 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.00 - 8.04 (m, 2 H), 8.31 (br s, 2 H), 9.20 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.83 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 392.2 $[M+H]^+$ выход 92 %

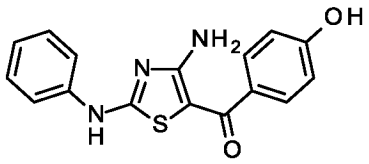
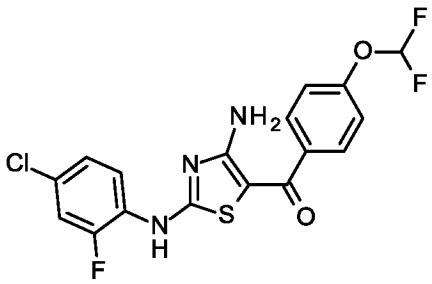
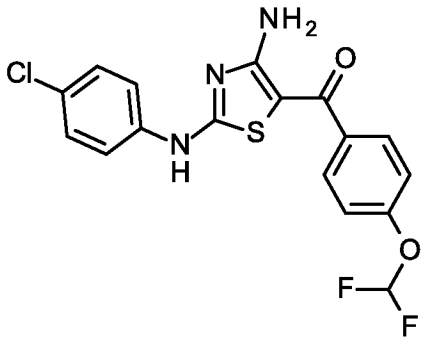
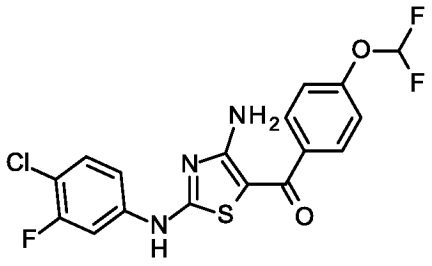
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
23	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-имидазол-1-илфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(1H-имидазол-1-ил)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.14 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 4 H), 7.84 (t, *J*=1.39 Гц, 1 H), 8.00 - 8.56 (m, 2 H), 8.37 (t, *J*=1.14 Гц, 1 H), 10.84 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 16 %
24	 4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-2-фторбензонитрил	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 4-(бромацетил)-2-фторбензонитрил	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.65 (dd, *J*=7.98, 1.39 Гц, 1 H), 7.72 (dd, *J*=9.76, 1.39 Гц, 1 H), 8.04 (dd, *J*=7.86, 6.59 Гц, 1 H), 8.39 (br s, 2 H), 10.92 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 357.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 5 %
25	 4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-3-фторбензонитрил	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 4-(бромацетил)-3-фторбензонитрил	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.23 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.60 - 7.67 (m, 3 H), 7.73 (dd, *J*=9.89, 1.27 Гц, 1 H), 8.05 (dd, *J*=7.86, 6.59 Гц, 1 H), 8.41 (br s, 2 H), 10.94 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 357.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, кислотный) выход 13 %
26	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(2-фтор-4-метоксифенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(2-фтор-4-метоксифенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.81 (s, 3 H), 6.83 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 6.89 (dd, *J*=12.29, 2.41 Гц, 1 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.42 (t, *J*=8.49 Гц, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.99 - 8.17 (br s, 2 H), 10.77 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362.4 $[M+H]^+$ выход 81 %
27	 [4-амино-2-[4-(трифторметокси)анилино]тиазол-5-ил]-фенилметанон	1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.38 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.67 (dd, *J*=7.60, 1.77 Гц, 2 H), 7.74 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 8.03 - 8.37 (br s, 2 H), 10.94 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод X, 25-90%) выход 21 %

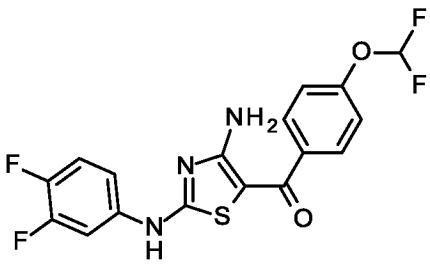
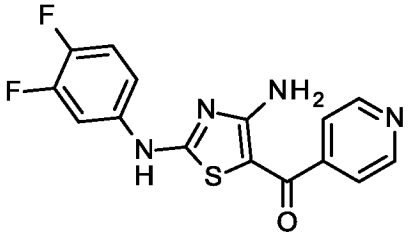
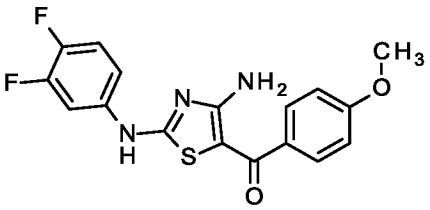
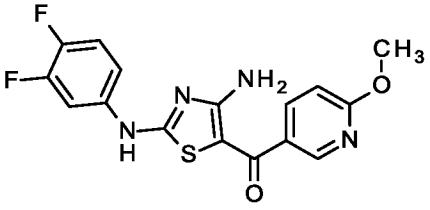
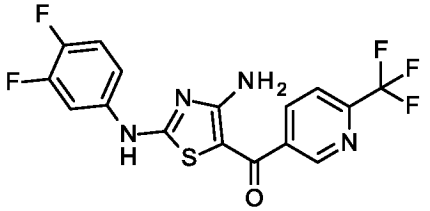
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
28	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(3,4-дифторфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-хлор-1-(3,4-дифторфенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 - 7.73 (m, 3 H), 8.06 - 8.52 (br s, 2 H), 10.87 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 350.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 34 %
29	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(3,4-дихлорфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.19 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.56 (br s, 2 H), 7.63 (dd, *J*=8.36, 2.03 Гц, 1 H), 7.73 (d, *J*=8.36 Гц, 1 H), 7.84 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H), 8.03 - 8.58 (m, 2 H), 10.83 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 380.3 $[M-H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 32 %
30	 [4-амино-2-[4-(трифторметокси)анилино]тиазол-5-ил]-(4-фторфенил)метанон	1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-(4-фторфенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.31 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.37 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.70 - 7.77 (m, 4 H), 8.07 - 8.34 (br s, 2 H), 10.98 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ выход 89 %
31	 [4-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]тиазол-5-ил]-фенилметанон	1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.66 - 7.73 (m, 4 H), 7.83 (br d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 8.24 (br s, 2 H), 11.13 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 364.2 $[M+H]^+$ выход 85 %
32	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[6-(трифторметил)-3-пиридил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 8.02 (d, *J*=7.86 Гц, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 8.29 (dd, *J*=7.86, 1.77 Гц, 2 H), 8.99 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H), 10.95 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 383.1 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 97 %

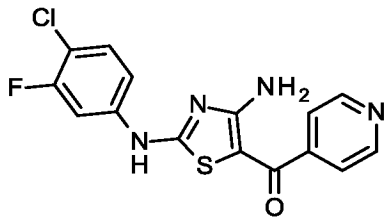
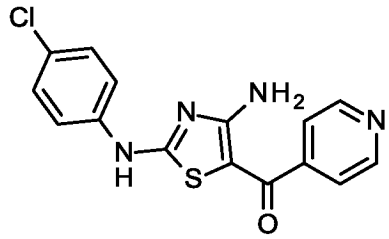
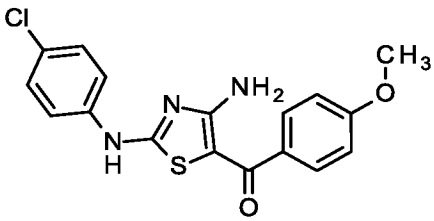
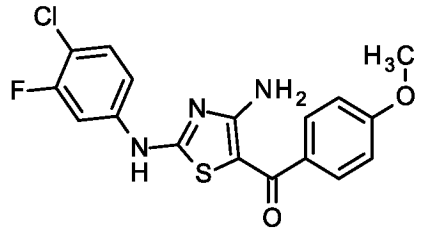
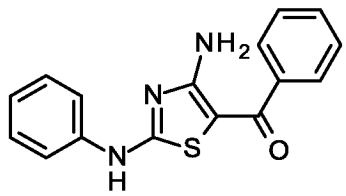
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
33	 [4-амино-2-(4-хлор-2-фторанилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	4-хлор-2-фтор-1-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 348.2 $[M+H]^+$ выход 94 %
34	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-индан-5-илметанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 354.5 $[M+H]^+$ выход 89 %
35	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 – 7.28 (m, 1 H), 7.38 - 7.54 (m, 4 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.90 - 8.02 (m, 1 H), 8.10 - 8.46 (br s, 2 H), 10.86 - 11.07 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332.2 $[M+H]^+$ выход 76 %
36	 4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензонитрил	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 4-(бромацетил)бензонитрил	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.62 (br dd, *J*=8.87, 4.82 Гц, 2 H), 7.80 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.95 (d, *J*=1.00 Гц, 2 H), 8.32 (br s, 2 H), 10.84 - 10.95 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339.2 $[M+H]^+$ выход 84 %
37	 [4-амино-2-(4-хлоранилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	1-хлор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 328.3 $[M-H]^+$ выход 100 %

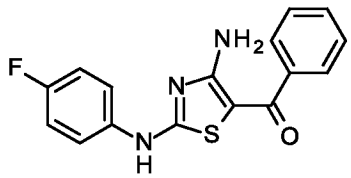
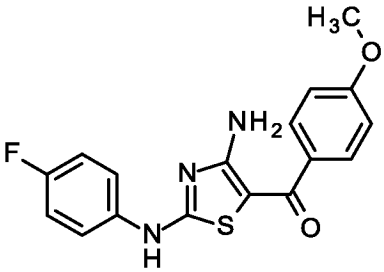
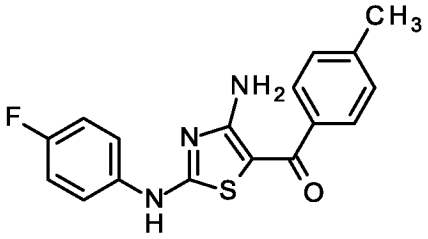
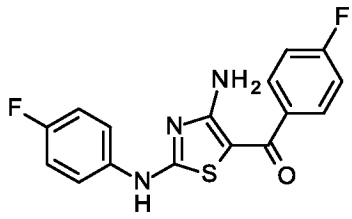
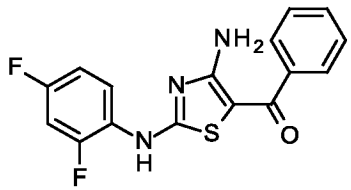
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
38	 [4-амино-2-(3,4-дихлоранилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	1,2-дихлор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 362.3 $[M-H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод X, 10-80%) выход 65 %
39	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон	1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.28 (br dt, *J*=8.87, 1.27 Гц, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 4 H), 7.68 (dd, *J*=7.60, 1.77 Гц, 2 H), 7.99 (dd, *J*=11.91, 2.03 Гц, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 11.07 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 348.1 $[M+H]^+$ выход 67 %
40	 [4-амино-2-(4-хлоранилино)тиазол-5-ил]-(4-фторфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 348.1 $[M+H]^+$ выход 94 %
41	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-хлорфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.54 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.62 (br dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.68 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.28 (br s, 2 H), 10.83 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 346.3 $[M-H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Y, 0-15%) выход 53 %
42	 этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-2-метилпропаноат	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; этил 2-[4-(бромацетил)фенокси]-2-метилпропаноат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (t, *J*=7.10 Гц, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 4.17 (q, *J*=7.10 Гц, 2 H), 6.78 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.12 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.34 - 7.51 (br s, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.62 - 8.80 (m, 2 H), 9.78 - 10.70 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444.3 $[M+H]^+$ выход 93 %

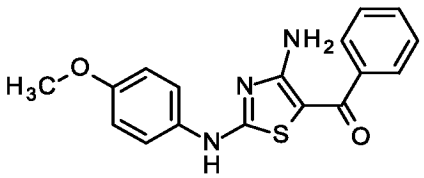
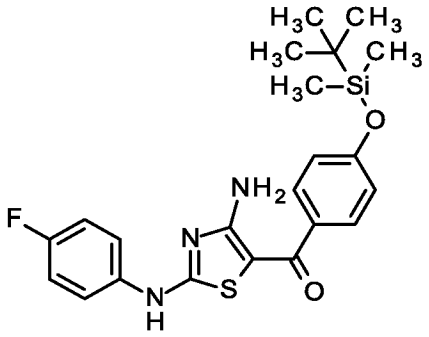
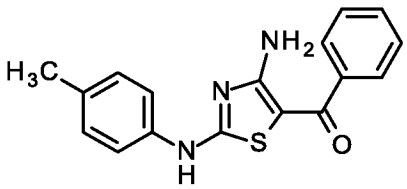
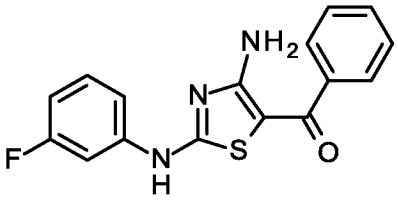
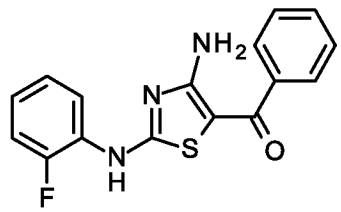
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
43	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(трифторметокси)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(трифторметокси)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.74, 0.89 Гц, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.79 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 8.36 (br s, 2 H), 10.77 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.1 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 50 %
44	 [4-амино-2-(4-хлоранилино)тиазол-5-ил]-(4-хлорфенил)метанон	1-хлор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 364.1 $[M+H]^+$ выход 87 %
45	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(трифторметил)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(трифторметил)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.85 (s, 4 H), 8.36 (br s, 2 H), 10.88 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 382.2 $[M+H]^+$ выход 66 %
46	 [4-амино-2-[4-(трифторметил)анилино]тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 430.2 $[M+H]^+$ выход 87 %
47	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.34 (t, *J*=74.50 Гц, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 4 H), 7.61 (br dd, *J*=8.62, 4.82 Гц, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.23 (br s, 2 H), 10.82 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 94 %

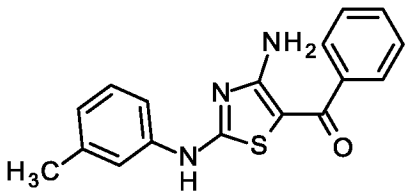
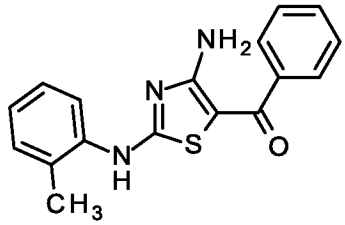
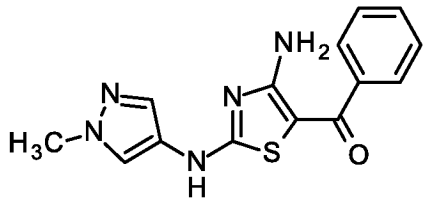
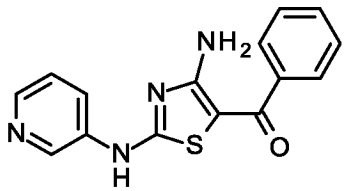
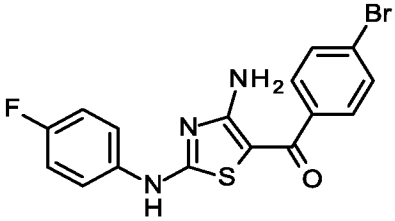
Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
48	 (4-амино-2-анилинотиазол-5-ил)-(4-гидроксифенил)метанон	фенил изотиоцианат; 2-бром-4'-гидроксиацетофенон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ м.д. = 6.78 (d, 2 H), 7.04 (t, 1 H), 7.33 (d, 2H), 7.54 (d, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 8.06 (br s, 2 H), 9.95 (br s, 1 H), 10.68 (br s, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.61 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 312 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (этилацетат/гептан 4/1) выход 80 %
49	 [4-амино-2-(4-хлор-2-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	4-хлор-2-фтор-1-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ количественный выход
50	 [4-амино-2-(4-хлоранилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-хлор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.35 (t, *J*=74.77 Гц, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.75 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.26 (br s, 2 H), 10.92 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, кислотный) количественный выход
51	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ выход 95 %

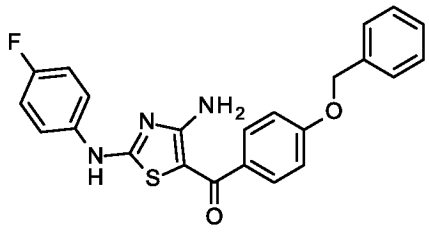
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
52	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.35 (t, *J*=76.04 Гц, 1 H), 7.27 (br d, *J*=8.62 Гц, 3 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.75 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.97 (ddd, *J*=12.99, 7.29, 2.28 Гц, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 10.99 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ выход 87 %
53	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон	2-бром-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он, соль с бромоводородом; 1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 2 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 8.39 (td, *J*=6.46, 2.79 Гц, 1 H), 8.36 - 8.44 (m, 1 H), 8.68 - 8.74 (m, 2 H), 10.78 - 11.25 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 333.1 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод С, кислотный) выход 76 %
54	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-метоксифенил)метанон	2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он; 1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.82 (s, 3 H), 7.02 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.91 - 8.03 (m, 1 H), 8.19 (br s, 2 H), 10.81 - 11.06 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362.1 $[M+H]^+$ выход 92 %
55	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](6-метоксипиридин-3-ил)метанон	2-бром-1-(6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он; 1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.54 (s, 3 H), 6.92 (dd, *J*=8.62, 0.51 Гц, 1 H), 7.28 (br s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 8.18 - 8.36 (m, 2 H), 8.53 (dd, *J*=2.53, 0.76 Гц, 1 H), 10.98 - 11.04 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363.2 $[M+H]^+$ выход 77 %
56	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанон	2-бром-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этан-1-он; 1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.36 Гц, 1 H), 8.31 (dd, *J*=8.11, 2.03 Гц, 1 H), 8.33 - 8.52 (m, 2 H), 9.00 (d, *J*=1.52 Гц, 1 H), 11.04 - 11.24 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401.3 $[M+H]^+$ выход 74 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
57	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон	2-бром-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он, соль с бромоводородом; 1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 349.1 $[M+H]^+$ выход 69 %
58	 [4-амино-2-(4-хлоранилино)-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-4-ил)метанон	2-бром-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он, соль с бромоводородом; 1-хлор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.78 (d, *J*=12.42 Гц, 1 H), 4.08 (d, *J*=12.17 Гц, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.48 - 8.55 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331.1 $[M+H]^+$ выход 57 %
59	 [4-амино-2-(4-хлоранилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-метоксифенил)метанон	2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он; 1-хлор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.82 (s, 3 H), 7.01 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 4 H), 8.03 - 8.27 (m, 2 H), 10.78 - 10.92 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 360.1 $[M+H]^+$ выход 94 %
60	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-метоксифенил)метанон	2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он; 1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.82 (s, 3 H), 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 7.25 (dd, *J*=8.74, 1.65 Гц, 1 H), 7.51 (t, *J*=8.74 Гц, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.95 (br d, *J*=12.17 Гц, 1 H), 8.06 - 8.29 (m, 2 H), 10.92 - 11.16 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378.1 $[M+H]^+$ выход 80 %
61	 (4-амино-2-анилино-1,3-тиазол-5-ил)(фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.08 (t, *J*=7.60 Гц, 1 H), 7.36 (t, *J*=7.86 Гц, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (d, *J*=7.86 Гц, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 2 H), 8.21 (br s, 2 H), 10.78 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 296.4 $[M+H]^+$ выход 14 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
62	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.59 - 7.69 (m, 4 H), 8.22 (br s, 2 H), 10.79 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 314.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-1%) выход 78 %
63	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-метоксифенил)метанон	2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он; 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.81 (s, 3 H), 7.01 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.66 (d, *J*=8.87 Гц, 4 H), 8.15 (br s, 2 H), 10.77 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 57 %
64	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-метилфенил)метанон	2-бром-1-(4-метилфенил)этан-1-он; 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.35 (s, 3 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.27 (d, *J*=7.86 Гц, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.63 (dd, *J*=9.13, 4.82 Гц, 2 H), 8.19 (br s, 2 H), 10.77 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 328.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 47 %
65	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-фторфенил)метанон	2-бром-1-(4-фторфенил)этан-1-он; 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.30 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.87, 4.82 Гц, 2 H), 7.73 (dd, *J*=8.74, 5.45 Гц, 2 H), 8.22 (br s, 2 H), 10.82 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-2%) выход 66 %
66	 [4-амино-2-(2,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 2,4-дифтор-1-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=11.15, 8.74, 2.91 Гц, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.62 - 7.65 (m, 2 H), 8.01 (br td, *J*=9.12, 6.34 Гц, 1 H), 8.08 - 8.39 (m, 2 H), 10.50 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 332.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 71 %

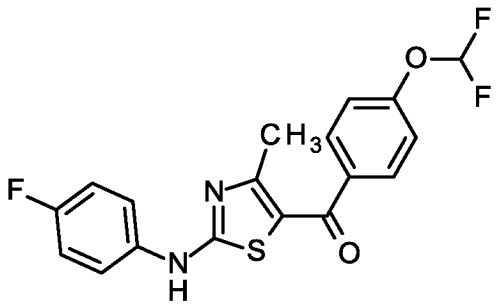
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
67	 [4-амино-2-(4-метоксианилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-изотиоцианато-4-метоксибензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.70 - 3.76 (m, 3 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 7.42 - 7.50 (m, 5 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.93 - 8.48 (m, 2 H), 10.60 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 326.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-1%) выход 76 %
68	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}фенил)метанон	2-бром-1-(4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}фенил)этан-1-он (Промежуточное соединение 3); 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.23 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 6.92 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.59 - 7.66 (m, 4 H), 8.15 (br s, 2 H), 10.76 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444.2 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 27 %
69	 [4-амино-2-(4-метиланилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-изотиоцианато-4-метилбензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.27 (s, 3 H), 7.16 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 5 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 7.93 - 8.63 (m, 2 H), 10.69 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 67 %
70	 [4-амино-2-(3-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-фтор-3-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 7.27 (ddd, *J*=8.24, 2.03, 0.89 Гц, 1 H), 7.38 (td, *J*=8.17, 6.72 Гц, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 7.76 (dt, *J*=11.66, 2.15 Гц, 1 H), 8.26 (br s, 2 H), 10.96 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 314.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 53 %
71	 [4-амино-2-(2-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-фтор-2-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 3 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 8.10 - 8.32 (m, 2 H), 10.54 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 314.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-1%) выход 36 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
72	 [4-амино-2-(3-метиланилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-изотиоцианато-3-метилбензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.30 (s, 3 H), 6.91 (br d, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.24 (br t, *J*=7.73 Гц, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 4 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 8.20 (br s, 2 H), 10.70 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 53 %
73	 [4-амино-2-(2-метиланилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 1-изотиоцианато-2-метилбензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.23 (s, 3 H), 7.14 - 7.26 (m, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.38 - 7.52 (m, 4 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.15 (br s, 2 H), 10.18 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-1%) выход 60 %
74	 {4-амино-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 4-изотиоцианато-1-метил-1H-пиразол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 3.81 (s, 3 H), 7.41 - 7.52 (m, 4 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.94 - 8.50 (m, 2 H), 10.44 - 10.57 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.78 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 300.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-1%) выход 58 %
75	 {4-амино-2-[(пиридин-3-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-бром-1-фенилэтан-1-он; 3-изотиоцианатопиридин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.65 - 7.69 (m, 2 H), 8.12 (br ddd, *J*=8.36, 2.53, 1.52 Гц, 1 H), 8.16 - 8.39 (m, 2 H), 8.28 (dd, *J*=4.69, 1.39 Гц, 1 H), 8.81 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H), 10.95 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 297.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 23 %
76	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](4-бромфенил)метанон	2-бром-1-(4-бромфенил)этан-1-он; 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 4 H), 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 8.26 (br s, 2 H), 10.85 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 392.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-1%) выход 77 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
77	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][4-(бензилокси)фенил]метанон	1-[4-(бензилокси)фенил]-2-бромэтан-1-он; 1-фтор-4-изотиоцианатобензол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 5.17 (s, 2 H), 7.09 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.41 (t, *J*=7.35 Гц, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.60 - 7.69 (m, 4 H), 7.96 - 8.34 (m, 2 H), 10.71 - 10.79 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.2 $[M+H]^+$ выход 87 %

Промежуточное соединение 78

[4-(дифторметокси)фенил][2-(4-фторанилино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]метанон

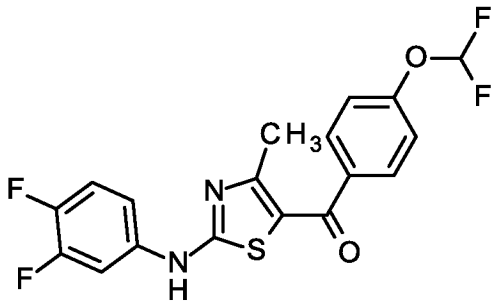


1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (116 мг, 0.755 ммоль) растворяли в ацетонитриле (7.5 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (100 мг, 0.66 ммоль) и этанимидамида (соль с хлороводородом) (86 мг, 0.91 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (70 мг, 0.47 ммоль) и 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этан-1-она (200 мг, 0.755 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод D, основный) с получением 72 мг (выход 25 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 379.4 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 79

[2-(3,4-дифторанилино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил][4-(дифторметокси)фенил]метанон

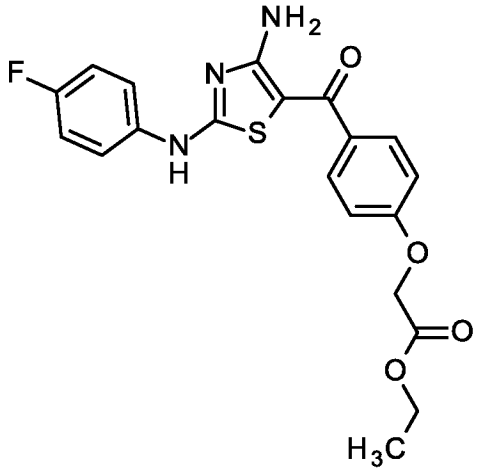


1,2-Дифтор-4-изотиоцианатобензол (129 мг, 0.755 ммоль) растворяли в ацетонитриле (7.5 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (100 мг, 0.66 ммоль) и этанимидамида (соль с хлороводородом) (86 мг, 0.91 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (70 мг, 0.47 ммоль) и 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этан-1-она (200 мг, 0.755 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод E, основный) с получением 31 мг (выход 10 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.3 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 80

этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиацетат



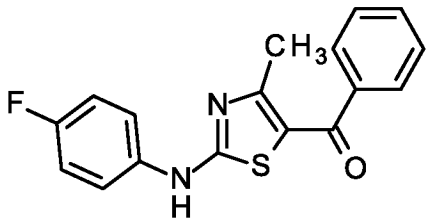
1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (8.91 г, 58.20 ммоль) растворяли в ацетонитриле (450 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (8.86 г, 58.20 ммоль) и цианамида (2.94 г, 69.82 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (4.43 г, 29.07 ммоль) и этил [4-(бромацетил)фенокси]ацетата (17.52 г, 58.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Суспензию обрабатывали водой и осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили путем лиофилизации с получением 18.54 г (выход 77 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 1.22 (t, *J*=7.09 Гц, 3 H), 4.18 (q, *J*=7.25 Гц, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 7.00 (d, *J*=9.14 Гц, 2 H), 7.21 (t, *J*=9.14 Гц, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 4 H), 8.21 (br s, 2 H), 10.77 (s, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416.3 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 81

[2-(4-фторанилино)-4-метилтиазол-5-ил]-фенилметанон



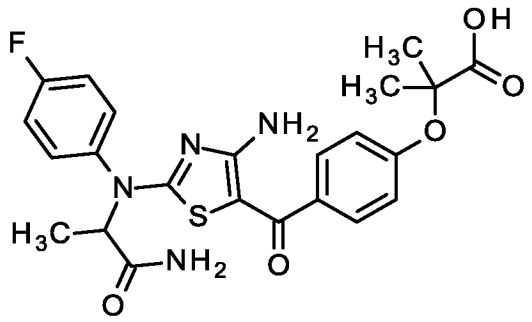
1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (77 мг, 0.50 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (77 мг, 0.50 ммоль) и этанимидамида (соль с хлороводородом) (57 мг, 0.60 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (38 мг, 0.25 ммоль) и 2-бром-1-фенилэтанона (100 мг, 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Раствор фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный). Указанное в заголовке соединение выделяли путем лиофилизации (53 мг, выход 33 %).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.28 (s, 3 H), 7.18 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.51 (d, *J*=7.86 Гц, 2 H), 7.53 - 7.58 (m, 3 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 10.67 (br s, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 313.1 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 82

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксил]-2-метилпропановая кислота



рац-Этил 2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксил]-2-метилпропаноат (180 мг, 349 мкмоль, пример 39) растворяли в ТГФ (1.8 мл), охлаждали до 0°C и добавляли водный раствор гидроксида натрия (350 мкл, 1.0 М, 350 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли дополнительное количество водного раствора гидроксида натрия (1.04 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 дней при к.т. Реакционную смесь обрабатывали водой, и добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 М), доводя значение pH до 5, и после этого смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением 36 мг (выход 21 %) указанного в заголовке соединения.

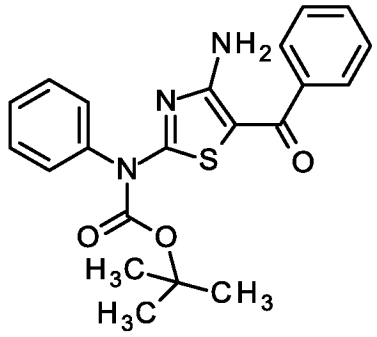
Значение pH водного слоя доводили до 3 путем добавления водного раствора хлористоводородной кислоты (1 М), образовавшийся осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили путем лиофилизации с получением 90 мг (выход 53 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.51 (s, 6 H), 4.94 - 5.14 (m, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.77 - 8.44 (m, 2 H), 12.81 - 13.47 (m, 1 H).

ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487.5 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 83

трет-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-фенилкарбамат



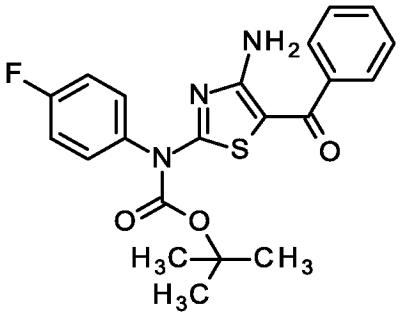
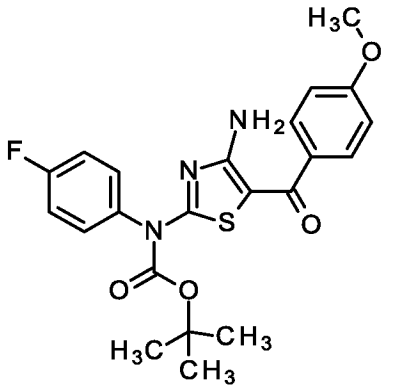
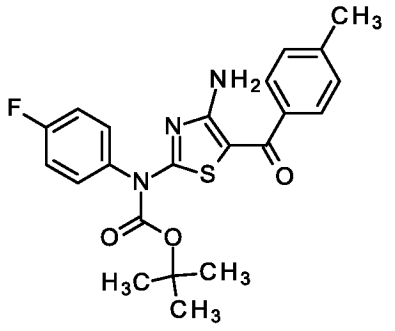
(4-Амино-2-анилино-1,3-тиазол-5-ил)(фенил)метанон (100 мг, 339 мкмоль, Промежуточное соединение 61) вносили в дихлорметан при к.т. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль; CAS-RN 7087-68-5), 4-(диметиламино)пиридин (8 мг, 67.7 мкмоль; CAS-RN 1122-58-3) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (81 мг, 372 мкмоль; CAS-RN 24424-99-5). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали соляным раствором, сушили и упаривали с получением 120 мг (чистота 95 %, выход 85 %) указанного в заголовке соединения.

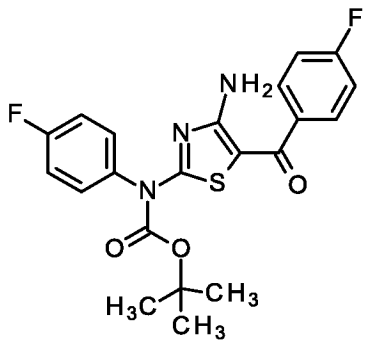
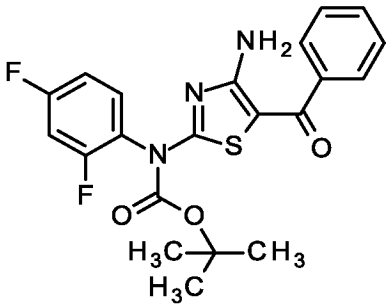
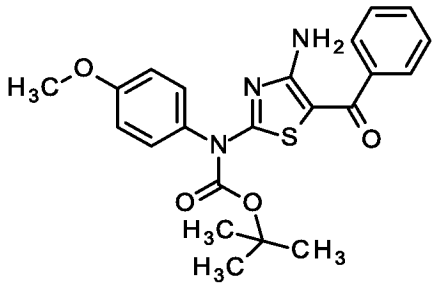
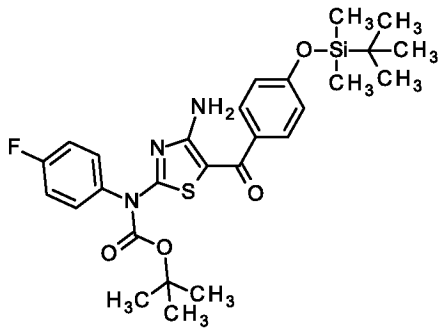
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.32 (s, 9 H), 7.35 - 7.44 (m, 3 H), 7.45 - 7.51 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 3 H), 7.69 - 7.73 (m, 2 H), 7.94 (s, 2 H).

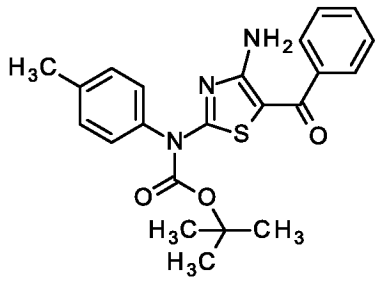
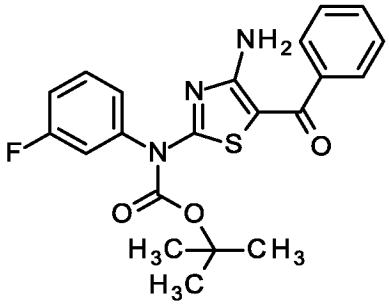
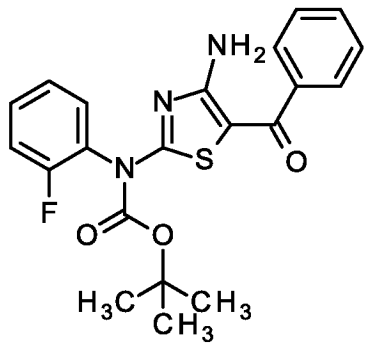
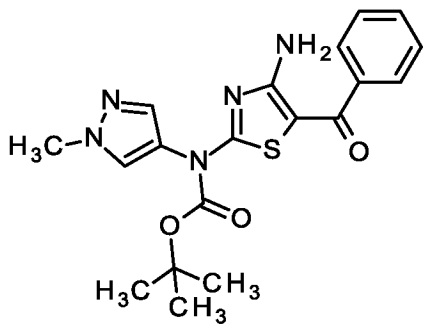
Следующие промежуточные соединения получали из исходных веществ, указанных в Таблице 3 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Промежуточным соединением 83.

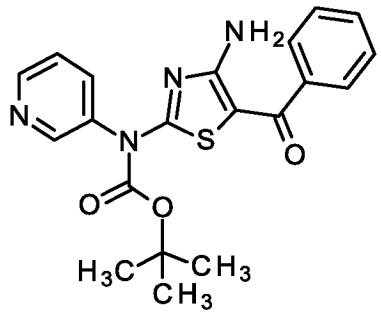
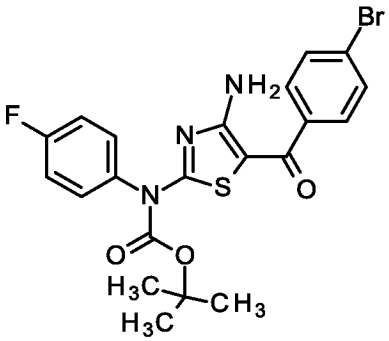
После осаждения, экстрагирования или фильтрования реакционной смеси, сырой продукт при необходимости очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности).

Таблица 3: Промежуточные соединения 84 – 96

Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
84	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(4-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 62; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 7.31 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.93 (s, 2 H). выход 91 %
85	 *трет*-бутил N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-N-(4-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 63; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.35 (s, 9 H), 3.84 (s, 3 H), 7.05 - 7.10 (m, 2 H), 7.31 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.86 (s, 2 H). выход 94 %
86	 *трет*-бутил N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-N-(4-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 64; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 2.39 (s, 3 H), 7.31 (s, 4 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.61 (s, 2 H), 7.89 (s, 2 H). выход 79 %

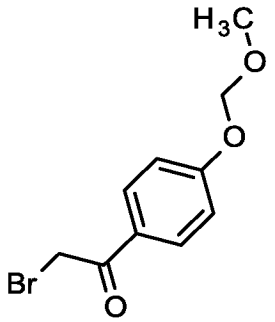
Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
87	 *трет*-бутил N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-N-(4-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 65; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 7.31 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.37 (t, *J*=9.00 Гц, 2 H), 7.46 (dd, *J*=9.12, 5.07 Гц, 2 H), 7.79 (dd, *J*=8.87, 5.58 Гц, 2 H), 7.95 (s, 2 H). количественный выход
88	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(2,4-дифторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 66; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.35 (s, 9 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 4 H), 7.67 - 7.74 (m, 3 H), 7.95 (s, 2 H). выход 69 %
89	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(4-метоксифенил)карбамат	Промежуточное соединение 67; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.93 (s, 2 H). выход 91 %
90	 *трет*-бутил N-[4-амино-5-[4-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксибензоил]тиазол-2-ил]-N-(4-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 68; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.25 (s, 6 H), 0.96 - 0.99 (m, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 6.99 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.69 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.88 (s, 2 H). выход 92 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
91	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(*п*-толил)карбамат	Промежуточное соединение 69; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.33 (s, 9 H), 2.36 (s, 3 H), 7.25 (d, *J*=9.38 Гц, 4 H), 7.54 (s, 3 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.93 (s, 2 H). выход 85 %
92	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(3-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 70; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.43 (br dt, *J*=9.76, 2.22 Гц, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 4 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.95 (s, 2 H). выход 99 %
93	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(2-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 71; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 7.33 (td, *J*=7.67, 1.39 Гц, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=10.01, 8.49, 1.27 Гц, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 5 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.95 (s, 2 H). выход 88 %
94	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(1-метилпиразол-4-ил)карбамат	Промежуточное соединение 74; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.39 (s, 9 H), 3.85 (s, 3 H), 7.49 - 7.57 (m, 4 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.98 (s, 2 H). выход 89 %

Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
95	 *трет*-бутил N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-N-(3-пиридил)карбамат	Промежуточное соединение 75; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 7.49 - 7.61 (m, 4 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.90 - 7.97 (m, 3 H), 8.60 (dd, *J*=4.56, 1.52 Гц, 1 H), 8.63 (dd, *J*=2.54, 0.51 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.5 $[M+H]^+$ выход 85 %
96	 *трет*-бутил N-[4-амино-5-(4-бромбензоил)тиазол-2-ил]-N-(4-фторфенил)карбамат	Промежуточное соединение 76; ди-*трет*-бутил дикарбонат	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.34 (s, 9 H), 7.31 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.73 - 7.77 (m, 2 H), 7.98 (s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.53 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 492.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 92 %

Промежуточное соединение 97

2-бром-1-[4-(метоксиметокси)фенил]этан-1-он



4-Гидроксифенацилбромид (2.50 г, 11.6 ммоль) вносили в ТГФ (50 мл). К смеси добавляли гидрид натрия (511 мг, 60% в минеральном масле, 12.8 ммоль), и суспензию перемешивали при к.т. в течение 1 ч, и по истечении этого времени по каплям добавляли простой хлорметилметиловый эфир (1.1 мл, 13.9 ммоль). Суспензию перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь

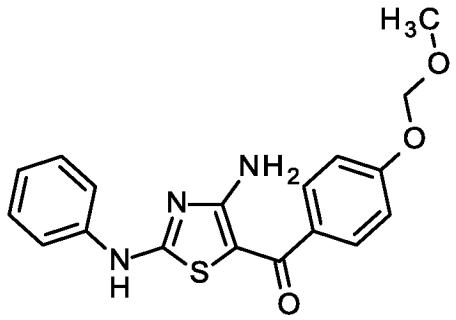
экстрагировали дихлорметаном. Органику промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (10-80% EtOAc в гептане) с получением 1.161 г (выход 39 %) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ м.д. = 3.48 (s, 3H); 4.40 (s, 2H); 5.23 (s, 2H); 7.09 (d, 2H); 7.96 (d, 2H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.79 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 260 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 98

(4-амино-2-анилино-1,3-тиазол-5-ил)[4-(метоксиметокси)фенил]метанон



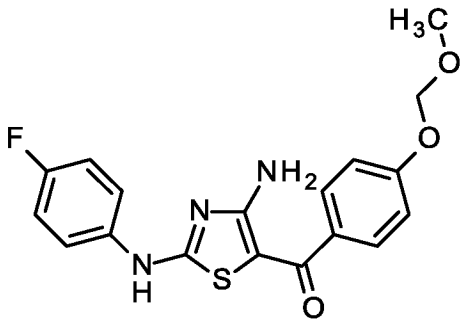
Подготовляли сухой ацетонитрил (65 мл) и добавляли фенилизотиоцианат (350 мкл, 2.9 ммоль; CAS-RN 103-72-0), цианамид (146 мг, 3.47 ммоль; CAS-RN 420-04-2) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0.75 мл, 5.1 ммоль; CAS-RN 6674-22-2), и раствор перемешивали при к.т. в течение 45 мин, и по истечении этого времени добавляли дополнительное количество 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (0.75 мл, 5.1 ммоль) с последующим добавлением 2-бром-1-[4-(метоксиметокси)фенил]этан-1-она (750 мг, 2.89 ммоль в 10 мл ацетонитрила; Промежуточное соединение 97). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1.5 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органику промывали соляным раствором и добавляли силикагель. Суспензию концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (10-80% EtOAc в гептане) с получением 669 мг (выход 65 %) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.81 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 356 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ м.д. = 3.49 (s, 3H); 5.20 (s, 2H); 7.05 (d, 2H); 7.19 (t, 1H); 7.33-7.43 (m, 4H); 7.73 (d, 2H); 8.46 (br s, 1H); NH_2 не наблюдается.

Промежуточное соединение 99

[4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][4-(метоксиметокси)фенил]метанон



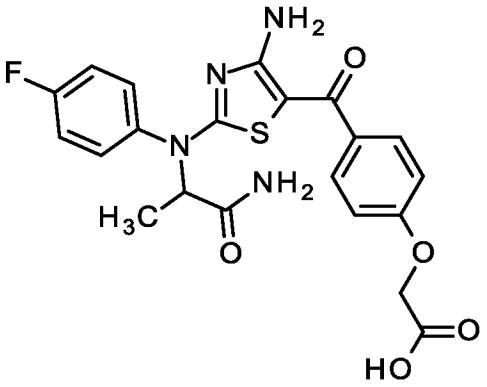
Подготовляли сухой ацетонитрил (25 мл) и добавляли 4-фторфенилизотиоцианат (296 мг, 1.93 ммоль), цианамид (97.4 мг, 2.32 ммоль; CAS-RN 420-04-2) и 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (0.5 мл, 3.4 ммоль; CAS-RN 6674-22-2), и раствор перемешивали при к.т. в течение 45 мин, и по истечении этого времени добавляли дополнительное количество 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (0.5 мл, 3.4 ммоль) с последующим добавлением 2-бром-1-[4-(метоксиметокси)фенил]этан-1-она (500 мг, 1.93 ммоль в 10 мл ацетонитрила; Промежуточное соединение 98). Раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь упаривали досуха в вакууме, распределяли между водой и этилацетатом и экстрагировали в этилацетат. Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и соляным раствором, затем сушили над сульфатом магния и выполняли фильтрование. Добавляли силикагель и суспензию упаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (15-100% EtOAc в гептане) с получением 620 мг (выход 72%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц): δ м.д. = 3.43 (s, 3H); 5.29 (s, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.25 (2H, t); 7.64-7.72 (m, 4H); 8.20 (br s, 2H); 10.79 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.81 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 374 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 100

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиуксусная кислота



К раствору *рац*-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]феноксиацетата (24 мг, 0.05 ммоль; Пример 81) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0.1 мл, 1 М). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т.

Реакционную смесь разбавляли водой, по каплям добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 М), доводя значение pH до 3, и после этого смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Остаток растворяли в смеси ацетонитрил/вода (1:1) и сушили путем лиофилизации с получением 15 мг (выход 63 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.68 (s, 2 H), 5.05 (br q, *J*=7.44 Гц, 1 H), 6.89 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.08 (br s, 2 H), 13.02 (br s, 1 H).

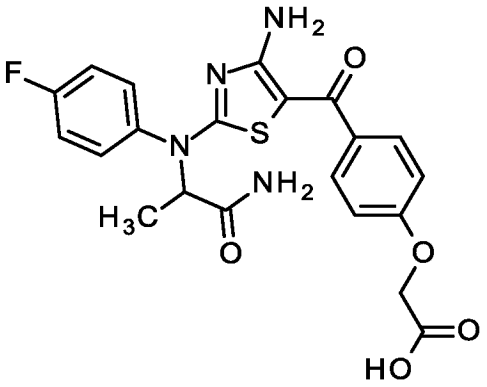
ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 459.5 $[M+H]^+$

Промежуточные соединения 100.1 и **100.2**:

(R)-2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиуксусная кислота и (S)-2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиуксусная кислота

Промежуточное соединение 100.1

2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]уксусная кислота (энантиомер 1)

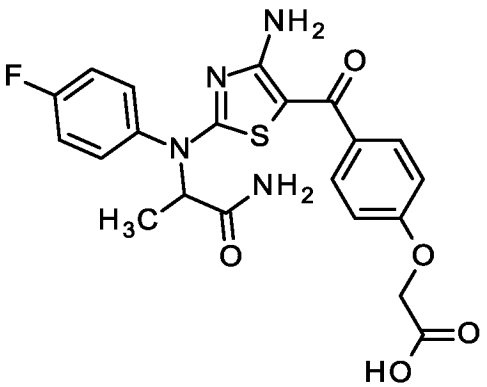


К охлажденному льдом раствору этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетата (энантиомер 1) (2.50 г, 5.14 ммоль, Пример 81.1) в тетрагидрофуране (26.3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (5.1 мл, 1 М). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т.

Реакционную смесь разбавляли водой, по каплям добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 М), доводя значение pH до 3, и после этого смесь обрабатывали дихлорметаном. Полученный в результате осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и небольшим количеством дихлорметана и сушили путем лиофилизации с получением 1.48 г (выход 62 %) указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 100.2

2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]уксусная кислота (энантиомер 2)



К охлажденному льдом раствору этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетата (энантиомер 2) (2.60 г, 5.34 ммоль; Пример 81.2) в тетрагидрофуране (27.3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (5.3 мл, 1 М). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т.

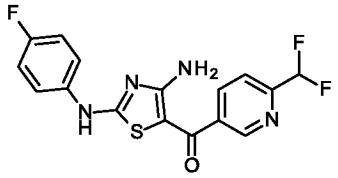
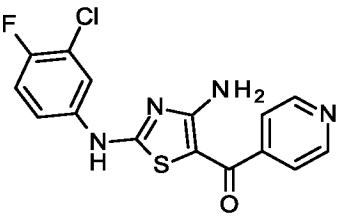
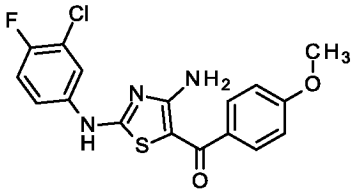
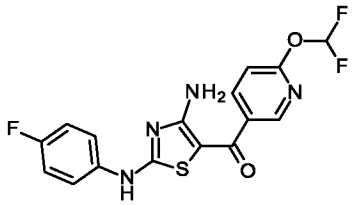
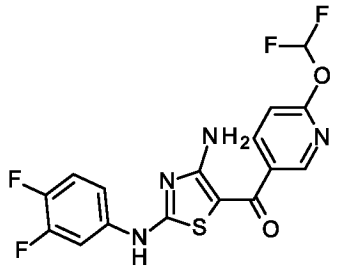
Реакционную смесь разбавляли водой, по каплям добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 М), доводя значение pH до 3, и после этого смесь обрабатывали дихлорметаном. Полученный в результате осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и небольшим количеством дихлорметана и сушили путем лиофилизации с получением 0.95 г (выход 37 %) указанного в заголовке соединения.

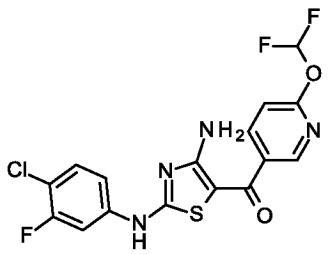
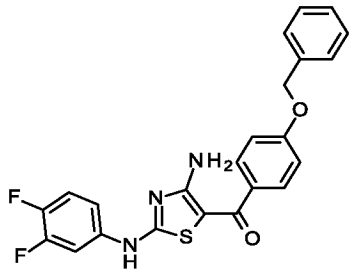
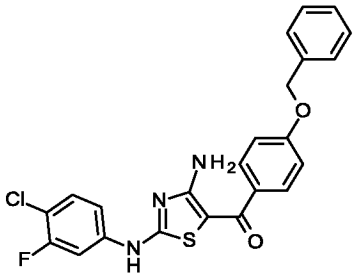
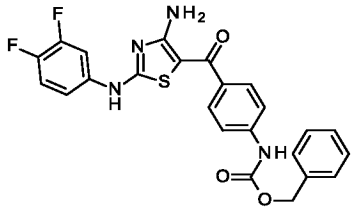
Органический слой фильтрата отделяли, промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха с получением дополнительных 695 мг (выход 28 %) указанного в заголовке соединения.

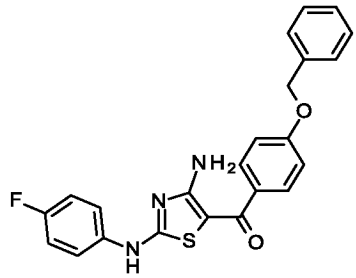
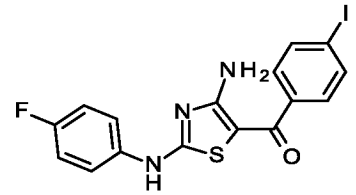
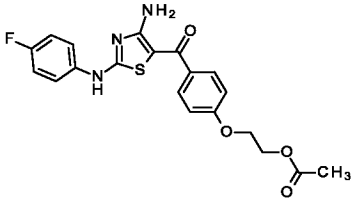
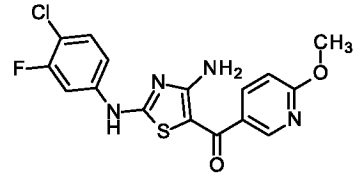
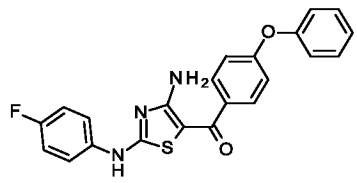
Следующие промежуточные соединения получали из коммерческих исходных веществ, указанных в Таблице 4 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Промежуточным соединением 4, с последующей очисткой с помощью хроматографии при необходимости. Если на необходимость очистки не указано, соответствующее указанное в заголовке соединение выделяли в виде сырого продукта.

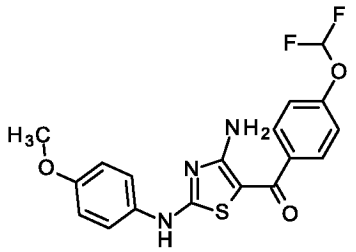
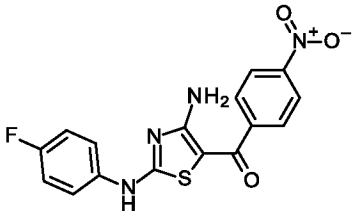
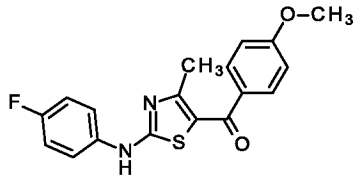
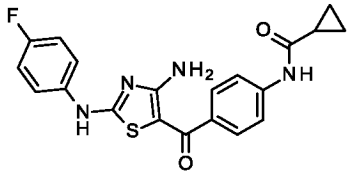
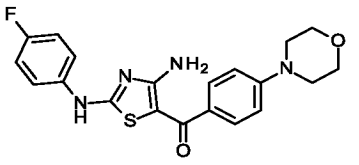
При необходимости сырой продукт очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности). В случае, если выпадение осадка не наблюдалось, реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии, как указано в Таблице 4.

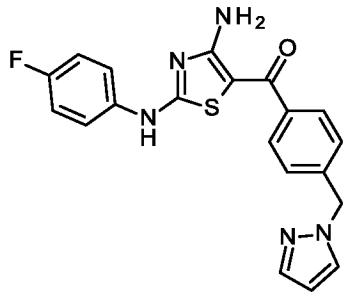
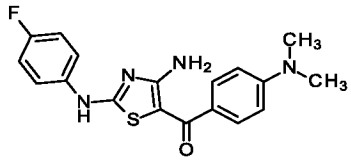
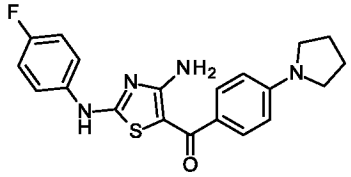
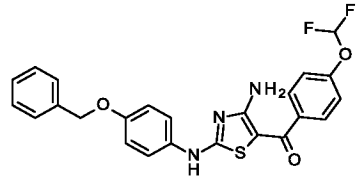
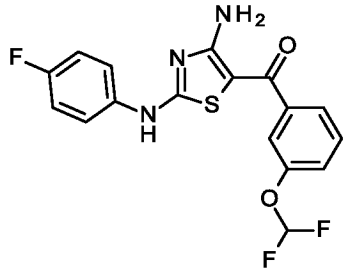
Таблица 4: Промежуточные соединения 101-197

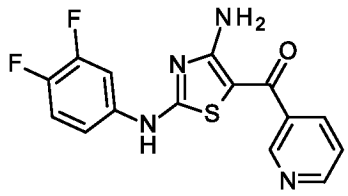
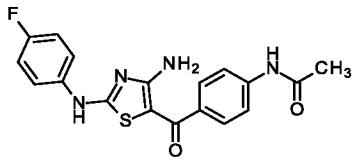
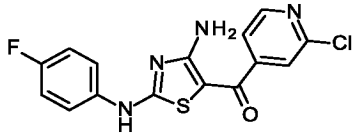
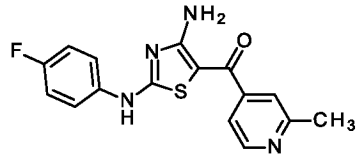
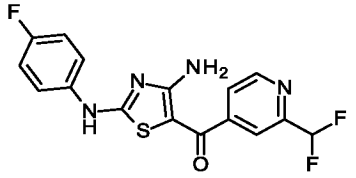
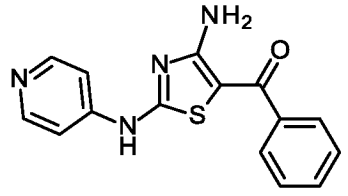
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
101	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[6-(дифторметил)-3-пиридил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметил)-3-пиридил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.03 (t, J=60 Гц, 1 H), 7.23 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.64 (dd, *J*=9.12, 4.82 Гц, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.11 Гц, 1 H), 8.22 (dd, *J*=7.98, 2.15 Гц, 1 H), 8.35 – 8.40 (m, 2 H), 8.92 (d, *J*=1.52 Гц, 1 H), 10.94 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 365.2 $[M+H]^+$ выход 71 %
102	 [4-амино-2-(3-хлор-4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-пиридил)метанон	2-хлор-1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-пиридил)этанон; гидробромид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.22 (ddd, *J*=8.87, 4.56, 2.53 Гц, 1 H), 7.33 – 7.37 (m, 1 H), 7.47 (dd, *J*=6.84, 2.53 Гц, 1 H), 7.57 – 7.62 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 8.50 – 8.55 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 349.2 $[M+H]^+$ выход 65 %
103	 [4-амино-2-(3-хлор-4-фторанилино)тиазол-5-ил]-4-метоксифенил)метанон	2-хлор-1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 3.79 - 3.84 (m, 3 H), 7.00 (d, 2 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 8.05 - 8.34 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378.3 $[M+H]^+$ выход 96 %
104	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. = 7.15 - 7.26 (m, 3 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.77 (t, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 1 H), 8.21 - 8.40 (m, 2 H), 8.53 - 8.57 (m, 1 H), 10.90 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.2 $[M+H]^+$ выход 73 %
105	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)тиазол-5-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]метанон	1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.16 – 7.20 (m, 1 H), 7.24 (br d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.43 (d, *J*=10.39 Гц, 1 H), 7.78 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 8.17 (dd, *J*=8.36, 2.53 Гц, 1 H), 8.28 – 8.33 (m, 2 H), 8.56 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H), 11.05 (br s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.2 $[M+H]^+$ выход 63 %

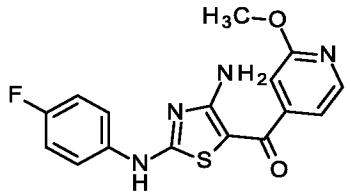
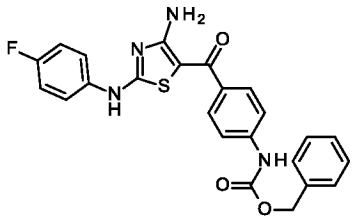
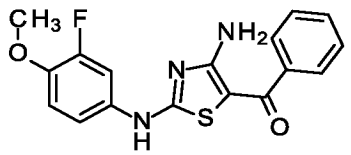
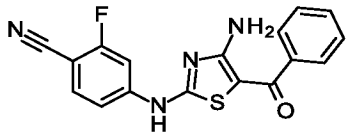
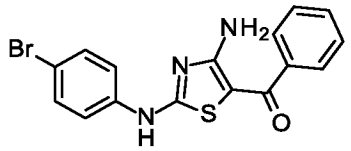
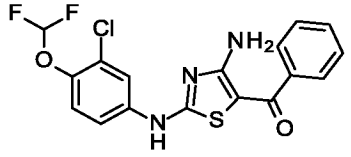
Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
106	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]метанон	1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.2 $[M+H]^+$ выход 57 %
107	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][4-(бензилокси)фенил]метанон	1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол; 1-[4-(бензилокси)фенил]-2-бромэтанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 438.3 $[M+H]^+$ выход 71 %
108	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-бензилоксифенил)метанон	1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 1-[4-(бензилокси)фенил]-2-бромэтанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.35 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ выход 94 %
109	 бензил (4-{[4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}фенил)карбамат	1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол; бензил N-[4-(2-бромацетил)фенил]карбамат	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481.3 $[M+H]^+$ выход 78 %

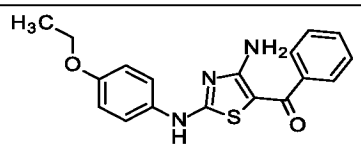
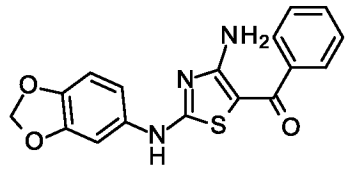
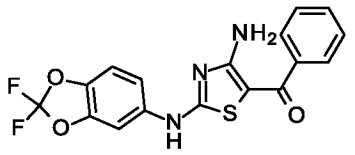
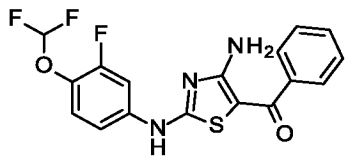
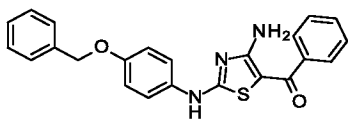
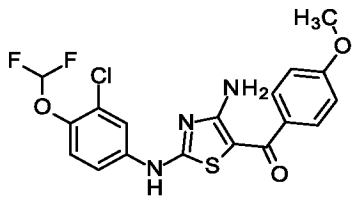
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
110	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-бензилоксифенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 1-[4-(бензилокси)фенил]-2-бромэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 5.17 (s, 2 H), 7.06 – 7.10 (m, 2 H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H), 7.39 – 7.43 (m, 5 H), 7.62 – 7.67 (m, 4 H), 8.11 – 8.15 (m, 2 H), 10.75 (br s, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.2 $[M+H]^+$ выход 86 %
111	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-йодфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-йодфенил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 440.1 $[M+H]^+$ выход 82 %
112	 2-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]этилацетат	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-[4-(бромацетил)фенокси]этилацетат (Промежуточное соединение 198)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 3.73 (q, J=5.15 Гц, 2 H), 4.03 – 4.07 (m, 2 H), 4.91 (t, J=5.45 Гц, 1 H), 7.00 – 7.05 (m, 3 H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H), 7.60 – 7.65 (m, 5 H), 8.15 – 8.19 (m, 2 H), 10.74 – 10.76 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416.3 $[M+H]^+$ выход 11 %
113	 [4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](6-метоксипиридин-3-ил)метанон	1-хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(6-метокси-3-пиридил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 379.2 $[M+H]^+$ выход 100 %
114	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-феноксифенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-феноксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.02 – 7.06 (m, 2 H), 7.09 – 7.13 (m, 2 H), 7.19 – 7.23 (m, 3 H), 7.43 – 7.47 (m, 2 H), 7.61 – 7.65 (m, 2 H), 7.69 – 7.71 (m, 2 H), 8.19 – 8.21 (m, 2 H), 10.77 (br s, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406.2 $[M+H]^+$ выход 84 %

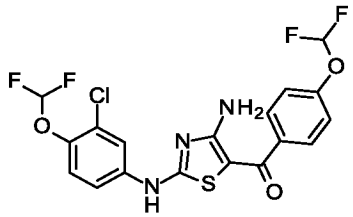
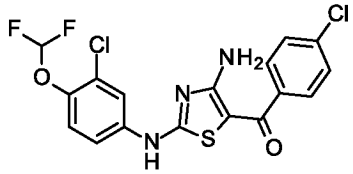
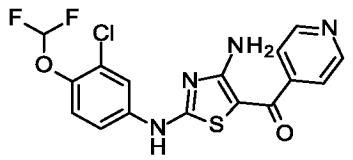
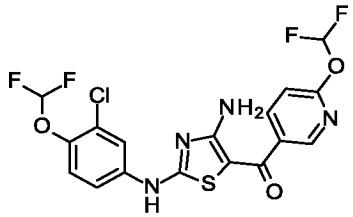
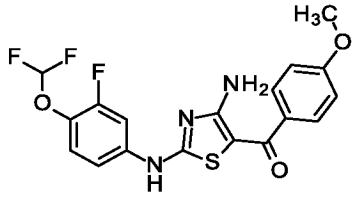
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
115	 4-амино-2-(4-метоксианилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-изотиоцианато-4-метоксибензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 3.73 – 3.76 (m, 3 H), 6.93 – 6.96 (m, 2 H), 7.22 – 7.26 (m, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.45 – 7.48 (m, 2 H), 7.70 – 7.73 (m, 2 H), 8.19 – 8.21 (m, 2 H), 10.63 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406.2 $[M+H]^+$ выход 57 %
116	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-нитрофенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-нитрофенил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359.1 $[M+H]^+$ выход 81 %
117	 [2-(4-фторанилино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил](4-метоксифенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; этанимидамидацетат (1:1); 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 2.34 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 7.64 (m, 2 H), 7.71 (m, 2 H), 10.76 (s, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 343.2 $[M+H]^+$ выход 8 %
118	 N-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]циклопропанкарбоксамид	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; N-[4-(бромацетил)фенил]циклопропанкарбоксамид	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.3 $[M+H]^+$ выход 69 %
119	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-морфолинофенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.2 $[M+H]^+$ выход 66 %

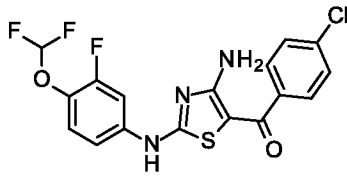
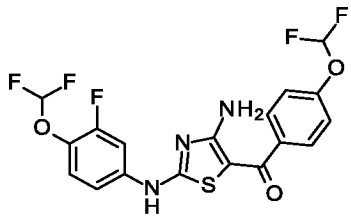
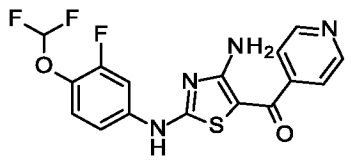
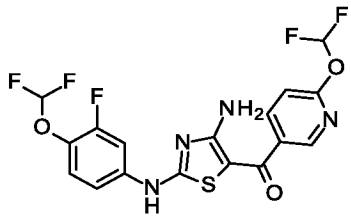
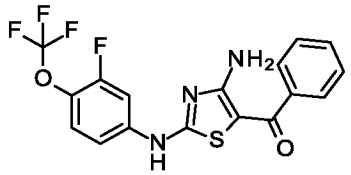
Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
120	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][4-(1H-пиразол-1-илметил)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-{4-[(1H-пиразол-1-ил)метил]фенил}этан-1-он, соль с бромоводородом	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 394.3 $[M+H]^+$ выход 64 %
121	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][4-(диметиламино)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 4-(диметиламино)фенацилбромид	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 357.3 $[M+H]^+$ выход 86 %
122	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(4-пирролидин-1-илфенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(пирролидин-1-ил)фенил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 383.2 $[M+H]^+$ выход 84 %
123	 [4-амино-2-(4-бензилоксианилино)тиазол-5-ил]-[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-(бензилокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.3 $[M+H]^+$ выход 89 %
124	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][3-(дифторметокси)фенил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[3-(дифторметокси)фенил]этанон (Промежуточное соединение 199)	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ выход 91 %

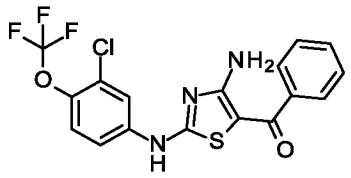
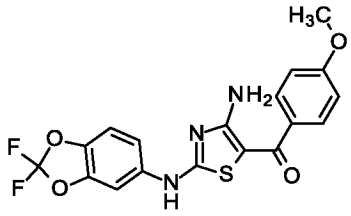
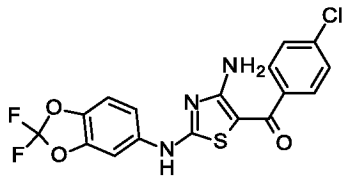
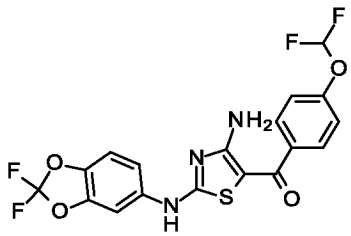
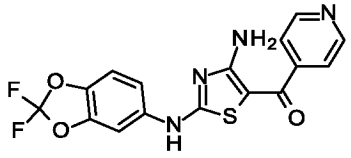
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
125	 [4-амино-2-(3,4-дифторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](пиридин-3-ил)метанон	1,2-дифтор-4-изотиоцианатобензол; гидробромид 2-бром-1-(пиридин-3-ил)этанона (1:1)	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 333.2 $[M+H]^+$ выход 88 %
126	 N-(4-{[4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}фенил)ацетамид	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; бромид 4-ацетамидофенацила	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371.3 $[M+H]^+$ выход 58 %
127	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](2-хлорпиридин-4-ил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(2-хлорпиридин-4-ил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 349.2 $[M+H]^+$ выход 88 %
128	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(2-метил-4-пиридил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; гидробромид 2-бром-1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (1:1)	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 329.2 $[M+H]^+$ выход 80 %
129	 [4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][2-(дифторметил)пиридин-4-ил]метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[2-(дифторметил)-4-пиридил]этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 365.2 $[M+H]^+$ выход 78 %
130	 [4-амино-2-(пиридин-4-иламино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	4-изотиоцианатопиридин; 2-бром-1-фенилэтанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 297.2 $[M+H]^+$ выход 17 %

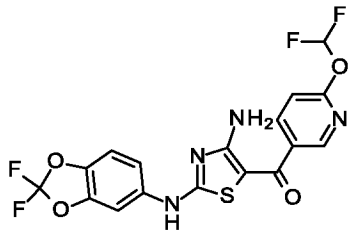
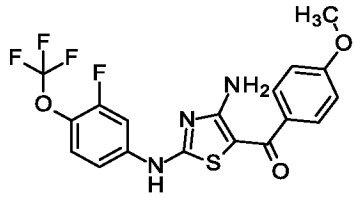
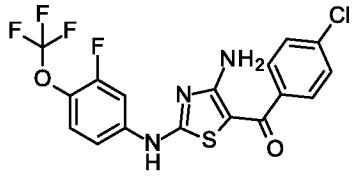
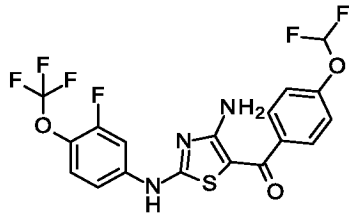
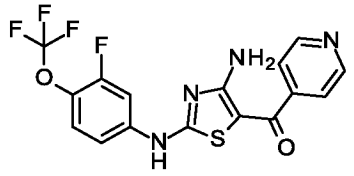
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
131	 [4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(2-метокси-4-пиридил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(2-метоксипиридин-4-ил)этанон	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 345.2 $[M+H]^+$ выход 80 %
132	 Бензил (4-{[4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}фенил)карбамат	1-фтор-4-изотиоцианатобензол; бензил N-[4-(2-бромацетил)фенил]карбамат	ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.3 $[M+H]^+$ выход 72 %
133	 [4-амино-2-(3-фтор-4-метоксианилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-метоксибензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.75 (s, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344.6 $[M+H]^+$ выход 96 %
134	 4-[(4-амино-5-бензоил-1,3-тиазол-2-ил)амино]-2-фторбензонитрил	2-фтор-4-изотиоцианатобензонитрил; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.42 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.10 (dd, J = 12.5, 1.9 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 7.9 Гц, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.9 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339.5 $[M+H]^+$ выход 87 %
135	 [4-амино-2-(4-броманилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	1-бром-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.89 (br s, 1H), 8.22 (br s, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.44-7.57 (m, 5H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 375.2 $[M+H]^+$ выход 100 %
136	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-хлор-1-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.97 (br s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 73.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396.3 $[M+H]^+$ выход 92 %

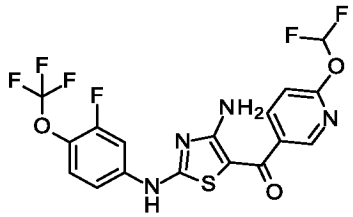
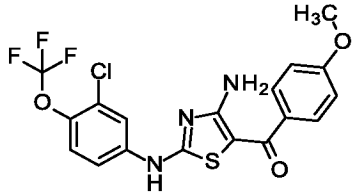
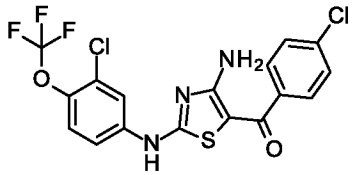
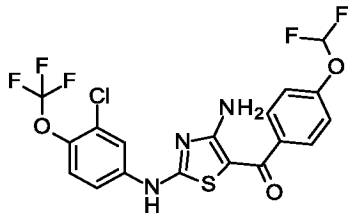
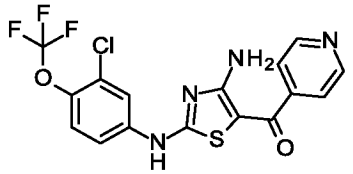
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
137	 [4-амино-2-(4-этоксианилино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	1-этокси-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.58 (br s, 1H), 7.69-8.55 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 5H), 6.88-6.95 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 340.4 $[M+H]^+$ выход 100 %
138	 [4-амино-2-(1,3-бензодиоксол-5-иламино)-1,3-тиазол-5-ил](фенил)метанон	5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.64 (s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 6.02 (s, 2H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.99 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 340.2 $[M+H]^+$ выход 57 %
139	 {4-амино-2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2,2-дифтор-5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.95 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.17 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 376.4 $[M+H]^+$ выход 78 %
140	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-3-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	1-(дифторметокси)-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.00 (s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ выход 92 %
141	 {4-амино-2-[4-(бензилокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	1-(бензилокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.61 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.8 Гц, 2H), 7.42-7.50 (m, 7H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 5.09 (s, 2H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.3 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.4 $[M+H]^+$ выход 98 %
142	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-метоксифенил)метанон	2-хлор-1-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.94 (br s, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.06 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.9, 2.5 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.17 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 426.2 $[M+H]^+$ выход 99 %

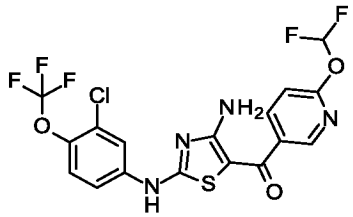
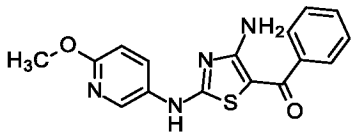
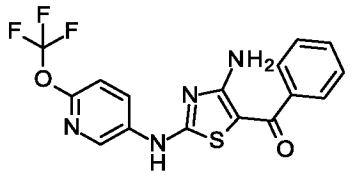
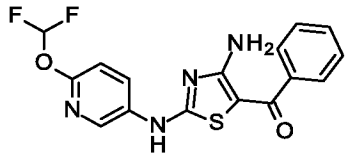
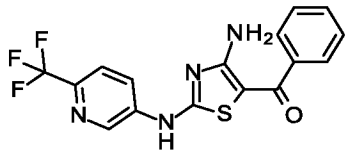
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
143	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[4-(дифторметокси)фенил]метанон	2-хлор-1-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.00 (br s, 1H), 8.14-8.42 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 7.35 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, J = 73.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 462.2 $[M+H]^+$ выход 87 %
144	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-хлорфенил)метанон	2-хлор-1-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.02 (br s, 1H), 8.31 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 73.5 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.20 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 430.2 $[M+H]^+$ выход 100 %
145	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(пиридин-4-ил)метанон	2-хлор-1-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; гидробромид 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.08 (br s, 1H), 8.70-8.74 (m, 2H), 8.42 (br s, 2H), 8.06 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 73.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.82 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.2 $[M+H]^+$ выход 45 %
146	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	2-хлор-1-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.07 (br s, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.34 (br s, 2H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 73.5 Гц, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ выход 92 %
147	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-3-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-метоксифенил)метанон	1-(дифторметокси)-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.99 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 13.1, 2.4 Гц, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.17 (t, J = 73.3 Гц, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.2 $[M+H]^+$ выход 96 %

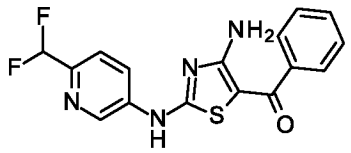
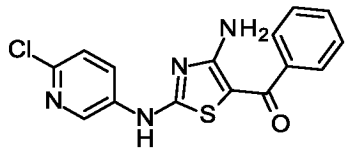
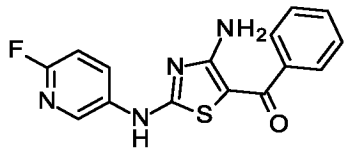
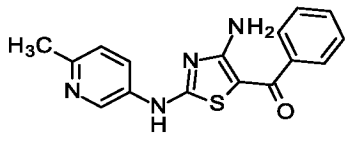
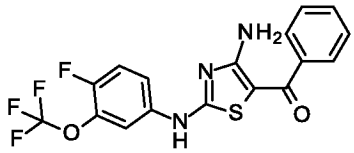
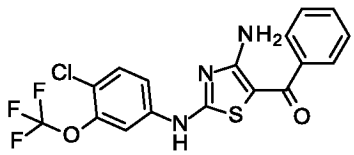
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
148	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-3-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-хлорфенил)метанон	1-(дифторметокси)-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.06 (br s, 1H), 8.30 (br s, 2H), 7.96 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ выход 95 %
149	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-3-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-(дифторметокси)-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.03 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 7.96 (dd, J = 12.9, 2.3 Гц, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.32-7.55 (m, 2H), 6.99-7.30 (m, 4H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 446.2 $[M+H]^+$ выход 88 %
150	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-3-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}(пиридин-4-ил)метанон	1-(дифторметокси)-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; гидробромид 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.12 (s, 1H), 8.70-8.74 (m, 2H), 8.41 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.8 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.2 $[M+H]^+$ выход 15 %
151	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-3-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	1-(дифторметокси)-2-фтор-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.02-11.23 (m, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.25-8.41 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.78 (t, J = 72.2 Гц, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.18 (t, J = 73.5 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447.2 $[M+H]^+$ выход 86 %
152	 {4-амино-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 200); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.12 (br s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ выход 96 %

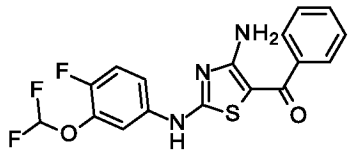
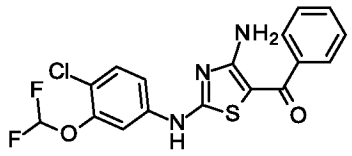
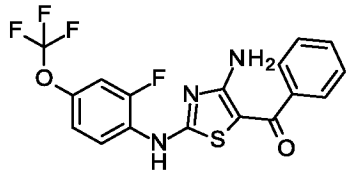
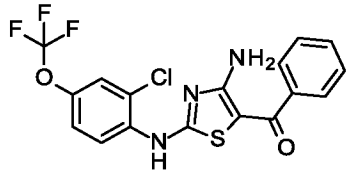
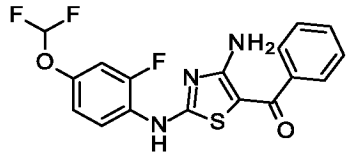
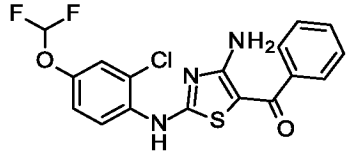
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
153	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.08 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.16 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 5H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ выход 91 %
154	 {4-амино-2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-метоксифенил)метанон	2,2-дифтор-5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.95 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406.2 $[M+H]^+$ выход 89 %
155	 {4-амино-2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-хлорфенил)метанон	2,2-дифтор-5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.00 (br d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.28 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.2 $[M+H]^+$ выход 93 %
156	 {4-амино-2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}[4-(дифторметокси)фенил]метанон	2,2-дифтор-5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.98 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.93 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.35 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442.2 $[M+H]^+$ выход 61 %
157	 {4-амино-2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(пиридин-4-ил)метанон	2,2-дифтор-5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; гидробромид 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.06 (s, 1H), 8.69-8.74 (m, 2H), 8.38 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.85 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 377.2 $[M+H]^+$ выход 13 %

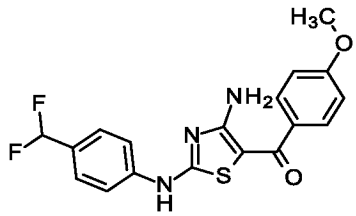
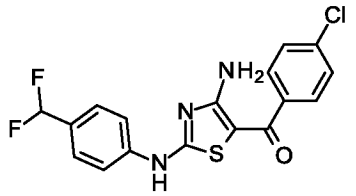
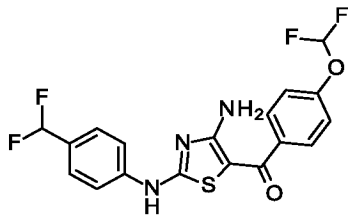
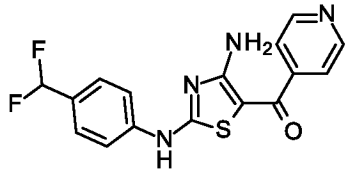
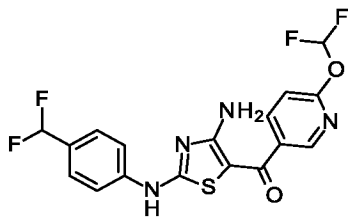
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
158	 {4-амино-2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	2,2-дифтор-5-изотиоцианато-1,3-бензодиоксол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.05 (br s, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.31 (br s, 2H), 8.17 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.3 Гц, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 443.2 $[M+H]^+$ выход 85 %
159	 {4-амино-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-метоксифенил)метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 200); 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.10 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.55 (td, J = 8.9, 1.0 Гц, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428.2 $[M+H]^+$ выход 90 %
160	 {4-амино-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-хлорфенил)метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 200); 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.10 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.55 (td, J = 9.0, 1.0 Гц, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 432.2 $[M+H]^+$ выход 91 %
161	 {4-амино-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[4-(дифторметокси)фенил]метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 200); 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.15 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.07 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.36 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 464.2 $[M+H]^+$ выход 86 %
162	 {4-амино-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(пиридин-4-ил)метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 200); гидробромид 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.23 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.42 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.89 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.2 $[M+H]^+$ выход 21 %

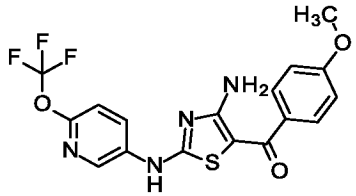
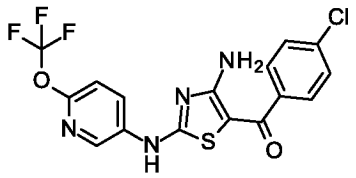
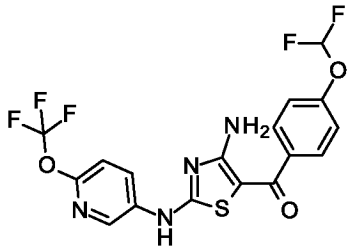
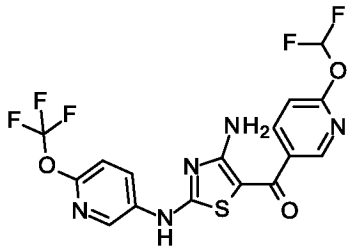
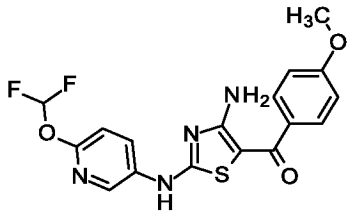
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
163	 {4-амино-2-[3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 200); 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.22 (br s, 1H), 8.55-8.61 (m, 1H), 8.34 (br s, 2H), 8.19 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 12.9, 2.5 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.56 (td, J = 8.9, 1.0 Гц, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465.2 $[M+H]^+$ выход 84 %
164	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-метоксифенил)метанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.06 (br s, 1H), 8.05-8.37 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444.2 $[M+H]^+$ выход 79 %
165	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-хлорфенил)метанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.87-7.99 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 0.8 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.3 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 448.2 $[M+H]^+$ выход 53 %
166	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[4-(дифторметокси)фенил]метанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.11 (br s, 1H), 8.29 (br s, 2H), 8.15 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.2 Гц, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 480.2 $[M+H]^+$ выход 71 %
167	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(пиридин-4-ил)метанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол; гидробромид 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.19 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.43 (br s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.51-7.61 (m, 4H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.93 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.2 $[M+H]^+$ выход 47 %

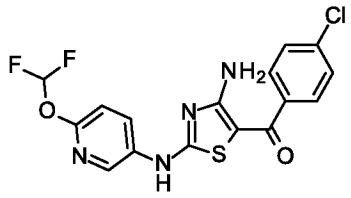
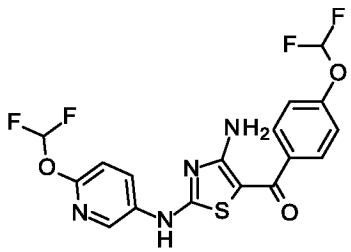
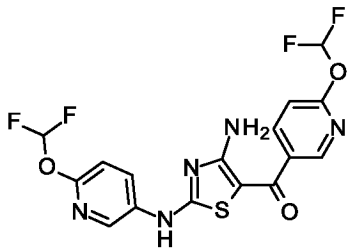
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
168	 {4-амино-2-[3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	2-хлор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.20 (br s, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.21-8.52 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.5 Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481.2 $[M+H]^+$ выход 34 %
169	 {4-амино-2-[(6-метоксипиридин-3-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	5-изотиоцианато-2-метоксипиридин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.69 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.96-8.38 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 6.84-6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.91 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 327.2 $[M+H]^+$ выход 87 %
170	 (4-амино-2-{[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(фенил)метанон	5-изотиоцианато-2-(трифторметокси)пиридин (Промежуточное соединение 201); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.10 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.96 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.2 $[M+H]^+$ выход 82 %
171	 (4-амино-2-{[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(фенил)метанон	2-(дифторметокси)-5-изотиоцианатопиридин (Промежуточное соединение 202); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.94 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.16 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 3H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Гц, 2H), 7.65 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.93 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363.2 $[M+H]^+$ выход 90 %
172	 (4-амино-2-{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(фенил)метанон	5-изотиоцианато-2-(трифторметил)пиридин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.26-11.46 (m, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.40 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 8.25 (br s, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.88 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 365.2 $[M+H]^+$ выход 69 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
173	 (4-амино-2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(фенил)метанон	2-(дифторметил)-5-изотиоцианатопиридин (Промежуточное соединение 203); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.21 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.15-8.37 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 3H), 7.46-7.55 (m, 3H), 6.92 (t, J = 55.3 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.79 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347.2 $[M+H]^+$ выход 66 %
174	 {4-амино-2-[(6-хлорпиридин-3-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-хлор-5-изотиоцианатопиридин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.09 (br s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.12-8.37 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 4H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.79 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331.2 $[M+H]^+$ выход 60 %
175	 {4-амино-2-[(6-фторпиридин-3-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-фтор-5-изотиоцианатопиридин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.99 (br s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.5, 1.3 Гц, 1H), 7.96-8.46 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 8.9, 3.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.79 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315.2 $[M+H]^+$ выход 70 %
176	 {4-амино-2-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	5-изотиоцианато-2-метилпиридин; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.83 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.03-8.52 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 2.43 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.81 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 311.2 $[M+H]^+$ выход 88 %
177	 {4-амино-2-[4-фтор-3-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	1-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 204); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.01 (br s, 1H), 8.09-8.42 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 7.1, 1.3 Гц, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ выход 94 %
178	 {4-амино-2-[4-хлор-3-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	1-хлор-4-изотиоцианато-2-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.12 (br s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 8.01 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.60-7.71 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.28 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ выход 90 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
179	 {4-амино-2-[3-(дифторметокси)-4-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-(дифторметокси)-1-фтор-4-изотиоцианатобензол (Промежуточное соединение 205); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.91 (br s, 1H), 8.06-8.43 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 6.7, 2.2 Гц, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.25 (t, J = 73.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.1 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ выход 95 %
180	 {4-амино-2-[4-хлор-3-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	1-хлор-2-(дифторметокси)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.03 (br s, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.27 (t, J = 73.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396.2 $[M+H]^+$ выход 98 %
181	 {4-амино-2-[2-фтор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-фтор-1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)бензол (Промежуточное соединение 206); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.69 (br s, 1H), 8.25 (br t, J = 9.0 Гц, 3H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.1, 1.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ выход 100 %
182	 {4-амино-2-[2-хлор-4-(трифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-хлор-1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)бензол; 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 9.25-9.70 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.16-7.25 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ выход 45 %
183	 {4-амино-2-[4-(дифторметокси)-2-фторанилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	4-(дифторметокси)-2-фтор-1-изотиоцианатобензол (Промежуточное соединение 207); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.25-10.79 (m, 1H), 7.90-8.47 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.98 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ выход 100 %
184	 {4-амино-2-[2-хлор-4-(дифторметокси)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(фенил)метанон	2-хлор-4-(дифторметокси)-1-изотиоцианатобензол (Промежуточное соединение 208); 2-бром-1-фенилэтанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.43 (br s, 1H), 7.88-8.41 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Гц, 2H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.30 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396.2 $[M+H]^+$ выход 99 %

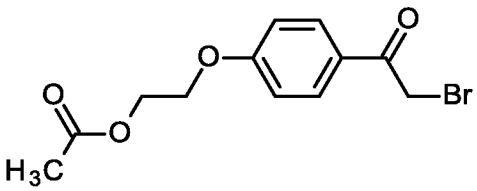
Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
185	 {4-амино-2-[4-(дифторметил)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-метоксифенил)метанон	1-(дифторметил)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.97 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, J = 56.0 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.07 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 376.1 $[M+H]^+$ выход 88 %
186	 {4-амино-2-[4-(дифторметил)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(4-хлорфенил)метанон	1-(дифторметил)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.06 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 7.75 (br d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 4H), 6.98 (t, J = 56.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.11 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 380.1 $[M+H]^+$ выход 94 %
187	 {4-амино-2-[4-(дифторметил)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[4-(дифторметокси)фенил]метанон	1-(дифторметил)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.03 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.35 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 6.99 (t, J = 56.0 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 412.1 $[M+H]^+$ выход 91 %
188	 {4-амино-2-[4-(дифторметил)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}(пиридин-4-ил)метанон	1-(дифторметил)-4-изотиоцианатобензол; гидробромид 2-бром-1-(пиридин-4-ил)этанона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.83-11.29 (m, 1H), 8.67-8.76 (m, 2H), 8.39 (br s, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.53-7.63 (m, 4H), 6.99 (t, J = 55.8 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.72 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347.1 $[M+H]^+$ выход 39 %
189	 {4-амино-2-[4-(дифторметил)анилино]-1,3-тиазол-5-ил}[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	1-(дифторметил)-4-изотиоцианатобензол; 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.10 (br s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 8.32 (br s, 2H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 55.8 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 $[M+H]^+$ выход 89 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
190	 (4-амино-2-{[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(4-метоксифенил)метанон	5-изотиоцианато-2-(трифторметокси)пиридин (Промежуточное соединение 201); 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.07 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.95 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 411.2 $[M+H]^+$ выход 63 %
191	 (4-амино-2-{[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(4-хлорфенил)метанон	5-изотиоцианато-2-(трифторметокси)пиридин (Промежуточное соединение 201); 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.18 (br s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.25 (br dd, J = 8.9, 3.0 Гц, 3H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.98 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.2 $[M+H]^+$ выход 68 %
192	 (4-амино-2-{[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)[4-(дифторметокси)фенил]метанон	5-изотиоцианато-2-(трифторметокси)пиридин (Промежуточное соединение 201); 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.13 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 3H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.16-7.55 (m, 4H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.97 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447.4 $[M+H]^+$ выход 90 %
193	 (4-амино-2-{[6-(трифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	5-изотиоцианато-2-(трифторметокси)пиридин (Промежуточное соединение 201); 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.23 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 8.21-8.48 (m, 3H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.78 (t, J = 72.9 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.85 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 448.2 $[M+H]^+$ выход 70 %
194	 (4-амино-2-{[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(4-метоксифенил)метанон	2-(дифторметокси)-5-изотиоцианатопиридин (Промежуточное соединение 202); 2-бром-1-(4-метоксифенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 10.91 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 3H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.65 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.94 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 393.2 $[M+H]^+$ выход 86 %

Номер промежу-точного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
195	 (4-амино-2-{[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)(4-хлорфенил)метанон	2-(дифторметокси)-5-изотиоцианатопиридин (Промежуточное соединение 202); 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 11.00 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 3H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.65 (t, J = 73.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.12 (d, J = 8.9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.94 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.1 $[M+H]^+$ выход 82 %
196	 (4-амино-2-{[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)[4-(дифторметокси)фенил]метанон	2-(дифторметокси)-5-изотиоцианатопиридин (Промежуточное соединение 202); 2-бром-1-[4-(дифторметокси)фенил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.56-10.12 (m, 1H), 7.70-8.09 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.57 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.27 (t, J = 74.1 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429.1 $[M+H]^+$ выход 87 %
197	 (4-амино-2-{[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]метанон	2-(дифторметокси)-5-изотиоцианатопиридин (Промежуточное соединение 202); 2-бром-1-[6-(дифторметокси)пиридин-3-ил]этанон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, 22°C): Сдвиг = 11.04 (br s, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 8.31 (br s, 2H), 8.14-8.19 (m, 2H), 7.78 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.65 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 0.8 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Гц, 1H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 430.4 $[M+H]^+$ выход 86 %

Промежуточное соединение 198

2-[4-(2-бромацетил)фенокси]этилацетат



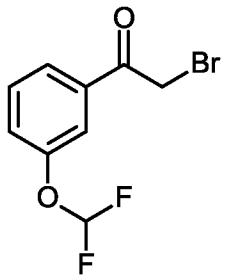
2-(4-Ацетилфенокси)этилацетат (940 мг, 4.23 ммоль) в ТГФ (12.5 мл) при 0°C обрабатывали трибромидом фенилтриметиламмония (1.59 г, 4.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли водой и три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы

промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью системы Biotage (метод X) с получением 237 мг (0.79 ммоль, выход 18 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1): Rt = 1.05 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 300.0 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 199

2-бром-1-[3-(дифторметокси)фенил]этанон

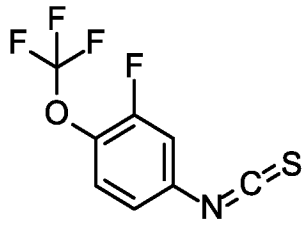


3'-(Дифторметокси)ацетофенон (1 г, 5.37 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C обрабатывали трибромидом фенилтриметиламмония (2.02 г, 5.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли водой и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Сырой продукт (количеств.) использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (метод 1): Rt = 1.14 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 264.9 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 200

2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензол



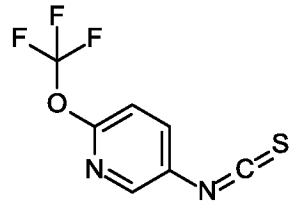
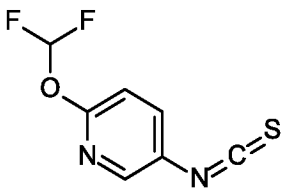
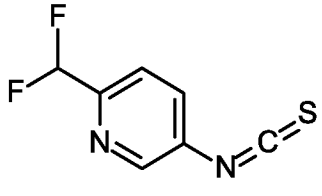
3-Фтор-4-(трифторметокси)анилин (560 мг, 2.81 ммоль) суспендировали в дихлорметане (12 мл) с последующим добавлением триэтиламина (1.76 мл, 12.65 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °C и медленно добавляли карбонотиоилдихлорид (356 мг, 3.09 ммоль), разбавленный в дихлорметане (1.5 мл). После удаления

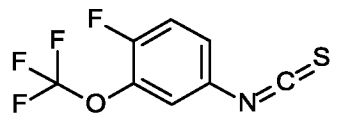
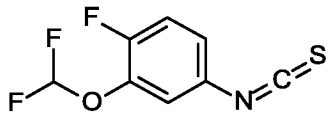
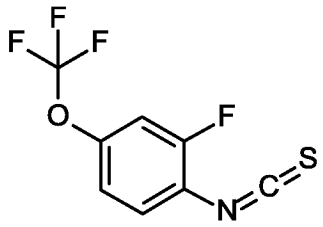
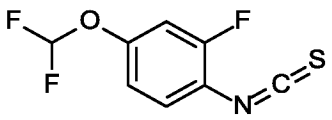
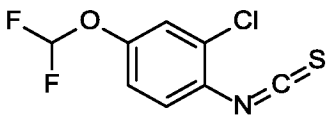
ледяной бани, загрузку перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли воду (12 мл) и дихлорметан (7.5 мл), органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью системы Biotage (гексаны/этилацетат) с получением 350 мг (1.36 ммоль, 48 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.79 (dd, J = 11.0, 2.4 Гц, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.9, 2.5, 1.5 Гц, 1H).

Следующие промежуточные соединения получали из исходных веществ, указанных в Таблице 5 ниже, используя ту же методику, что и в случае с 2-фтор-4-изотиоцианато-1-(трифторметокси)бензолом/Промежуточным соединением 200.

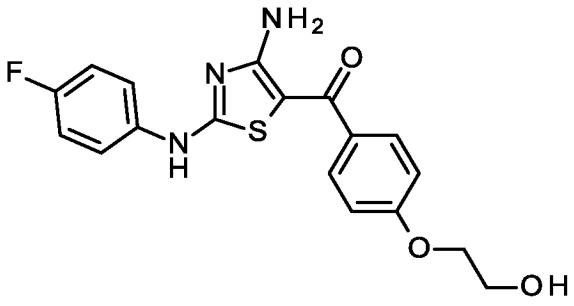
Таблица 5: Промежуточные соединения 201-208

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/выход
201	 5-изотиоцианато-2-(трифторметокси)пиридин	дигидрохлорид 6-(трифторметокси)пиридин-3-амина; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.52 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H). выход 79 %
202	 2-(дифторметокси)-5-изотиоцианатопиридин	6-(дифторметокси)пиридин-3-амин; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.43 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Гц, 1H). выход 86 %
203	 2-(дифторметил)-5-изотиоцианатопиридин	дигидрохлорид 6-(дифторметил)пиридин-3-амина; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, 22°C): Сдвиг = 8.78 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 54.8 Гц, 1H). выход 77 %

Номер промежуточного соединения	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/выход
204	 1-фтор-4-изотиоцианато-2-(трифторметокси)-бензол	4-фтор-3-(трифторметокси)анилин; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.83-7.88 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H). выход 53 %
205	 2-(дифторметокси)-1-фтор-4-изотиоцианатобензол	гидрохлорид 3-(дифторметокси)-4-фторанилина; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.60 (dd, J = 7.0, 2.4 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 10.4, 8.9 Гц, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, J = 72.8 Гц, 1H). выход 73 %
206	 2-фтор-1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)-бензол	2-фтор-4-(трифторметокси)анилин; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.70 (dd, J = 10.0, 2.4 Гц, 1H), 7.64 (t, J = 8.7 Гц, 1H), 7.33 (ddt, J = 8.9, 2.4, 1.3 Гц, 1H). выход 35 %
207	 4-(дифторметокси)-2-фтор-1-изотиоцианатобензол	4-(дифторметокси)-2-фторанилин; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.58 (t, J = 8.9 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 11.0, 2.7 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 73.3 Гц, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H). выход 70 %
208	 2-хлор-4-(дифторметокси)-1-изотиоцианатобензол	2-хлор-4-(дифторметокси)анилин; карбонотиоил дихлорид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.64 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.34 (t, J = 73.3 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 1H). выход 48 %

Промежуточное соединение 209

[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]метанон



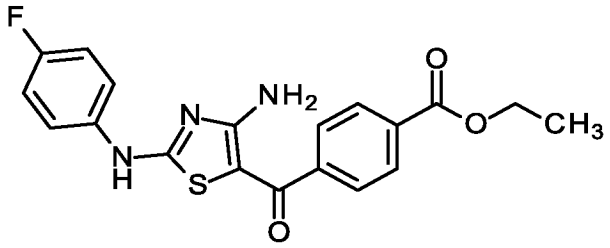
Указанное в заголовке соединение (36 мг, 0.09 ммоль, выход 11 %) выделяли в качестве побочного продукта при образовании 2-(4-{[4-амино-2-(4-

фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил]карбонил}фенокси)этилацетата (Промежуточное соединение 112).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.90 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 374.3 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 210

этил 4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат



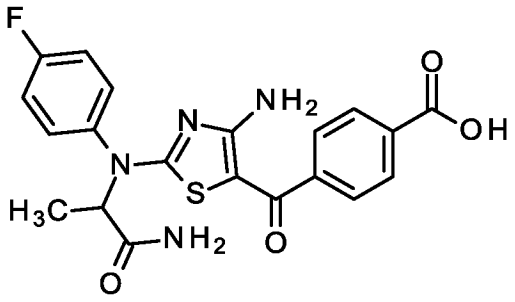
1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (5.65 г, 36.9 ммоль) растворяли в ацетонитриле (200 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (5.61 г, 36.9 ммоль) и цианамида (1.86 г, 44.3 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (2.8 г, 18.5 ммоль) и этил 4-(бромацетил)бензоата (10 г, 36.9 ммоль), растворенных в ацетонитриле (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2.5 ч и обрабатывали водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 14.2 г (количеств.) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.34 (t, *J*=7.1 Гц, 3 H), 4.34 (d, *J*=7.1 Гц, 3 H), 7.22 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.04 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.32 (m, 2 H), 10.87 (br s, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.10 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 386.3 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 211

рац-4-[(4-амино-2-{[(2RS)-1-амино-1-оксопропан-2-ил](4-фторфенил)амино}-1,3-тиазол-5-ил)карбонил]бензойная кислота

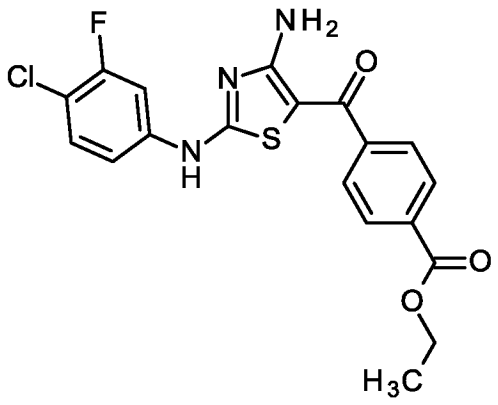


рац-Этил 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат (15.47 г, 33 ммоль, Пример 257) суспендировали в ТГФ (150 мл) и обрабатывали 1М водным раствором гидроксида натрия (43 мл, 43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи с последующим добавлением 1М водного раствора хлористоводородной кислоты до доведения pH до 3. Раствор три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха с получением 11.63 г (25 ммоль, выход 87 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.53 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 429.4 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 212

этил 4-[4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат



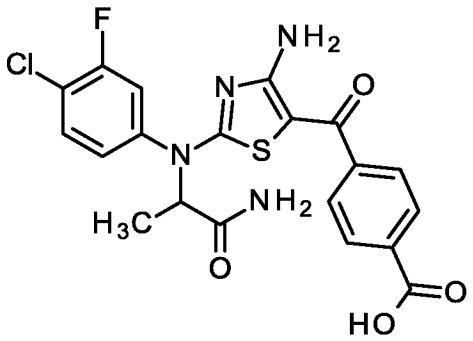
1-Хлор-2-фтор-4-изотиоцианатобензол (692 мг, 3.7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) с последующим добавлением 1,8-

диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (561.5 мг, 3.68 ммоль) и цианамида (186 мг, 4.43 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (280.75 мг, 1.84 ммоль) и этил 4-(бромацетил)бензоата (1 г, 3.7 ммоль), растворенных в ацетонитриле (14 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Суспензию обрабатывали водой и осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и небольшим количеством этилацетата и сушили в вакууме с получением 1.24 г (2.52 ммоль, 68 %, чистота 85 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.12 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 420.2 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 213

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензойная кислота

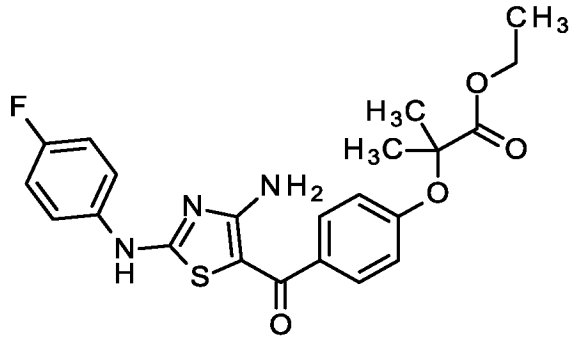


рац-Этил 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат (830 мг, 1.7 ммоль, Пример 258) суспендировали в ТГФ (10 мл) и обрабатывали 2М водным раствором гидроксида натрия (8.5 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим добавлением 2М водного раствора хлористоводородной кислоты до доведения pH до 3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 680 мг (1.47 ммоль, 88 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 1): Rt = 1.07 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 463.1 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 214

этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-2-метилпропаноат



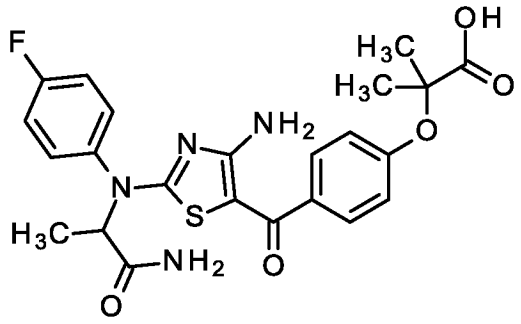
1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (349 мг, 2.28 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (346 мг, 2.28 ммоль) и цианамида (115 мг, 2.7 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (173 мг, 1.14 ммоль) и этил 2-[4-(2-бромацетил)фенокси]-2-метилпропаноата (750 мг, 2.28 ммоль), растворенных в ацетонитриле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Суспензию обрабатывали водой и осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением 1.01 г (2.28 ммоль, 70 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (t, J=7.1 Гц, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 4.17 (q, J=7.1 Гц, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 10.51 (m, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.24 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 444.3 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 215

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-2-метилпропановая кислота



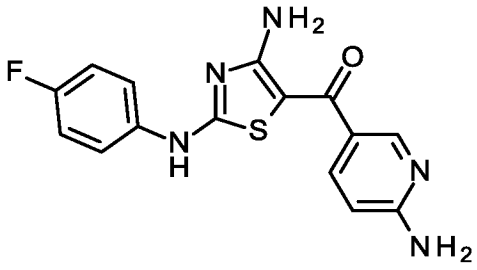
рац-Этил 2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-2-метилпропаноат (925 мг, 1.79 ммоль, Пример 259) суспендировали в ТГФ (10 мл) и обрабатывали 1М водным раствором гидроксида натрия (2.7 мл, 2.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с последующим добавлением 1М водного раствора хлористоводородной кислоты до доведения pH до 3. Реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха с получением 861 мг (1.6 ммоль, 91 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.52 (s, 6 H), 5.06 (m, 1 H), 6.76 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.45 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H), 13.15 (m, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.63 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 487.4 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 216

[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(6-амино-3-пиридил)метанон



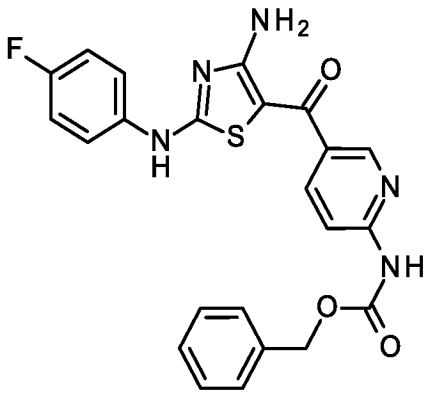
1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (250 мг, 1.63 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (248.5 мг, 1.63 ммоль) и цианамида (82 мг, 1.96 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (124.2 мг, 0.82 ммоль) и 1-(6-амино-3-пиридил)-2-бромэтанона (351 мг, 1.63 ммоль), растворенных в ацетонитриле (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2.5 ч при к.т. Суспензию обрабатывали водой и осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением 350 мг (1.05 ммоль, 64 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 4.65 (s, 2 H), 6.96 (d, *J*=9.63 Гц, 1 H), 7.03 (d, *J*=9.38 Гц, 2 H), 8.24 (m, 3 H), 8.62 (d, *J*=2.28 Гц, 2 H), 8.82 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.82 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 330.2 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 217

бензил N-[5-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-2-пиридил]карбамат



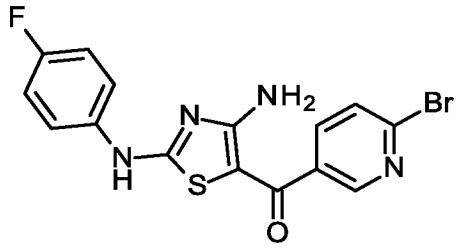
[4-Амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-(6-амино-3-пиридил)метанон (205 мг, 0.62 ммоль, Промежуточное соединение 216) суспендировали в ТГФ (5 мл) и обрабатывали бензилхлорформиатом (106 мг, 0.62 ммоль) и триэтиламином (94 мг, 0.93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. с последующим добавлением дополнительных количеств бензилхлорформиата (106 мг, 0.62 ммоль), триэтиламина (94 мг, 0.93 ммоль) и DMAP (1 мг). Спустя 4.5 ч добавляли воду, и реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным

раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью системы для хроматографирования Biotage (метод Y) с получением 25 мг (0.05 ммоль, 9 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.11 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 464.3 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 218

[4-амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](6-бромпиридин-3-ил)метанон



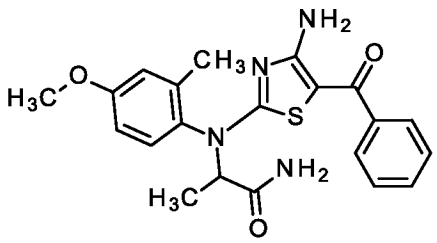
1-Фтор-4-изотиоцианатобензол (1.29 г, 8.43 ммоль) растворяли в ацетонитриле (65 мл) с последующим добавлением 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (1.28 г, 8.43 ммоль) и цианамида (0.43 г, 10.1 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при к.т, добавляли дополнительные количества 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (0.64 г, 4.2 ммоль) и 2-бром-1-(6-бром-3-пиридил)этанона (2.35 г, 8.43 ммоль), растворенных в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и обрабатывали водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 2.52 г (6.4 ммоль, 76 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.95 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 395.1 $[M+H]^+$

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ПРИМЕРОВ

Пример 1

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метокси-2-метиланилино)пропанамид



[4-амино-2-(4-метокси-2-метиланилино)тиазол-5-ил]-фенилметанон (100 мг, 0.295 ммоль; Промежуточное соединение 4) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) с последующим добавлением карбоната калия (407 мг, 2.95 ммоль) и *рац*-2-бромпропанамида (224 мг, 1.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) с получением 57 мг (выход 47 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.03 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 3.75 - 3.78 (m, 3 H), 4.93 - 5.13 (m, 1 H), 6.85 - 6.93 (m, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 3 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.73 - 8.60 (m, 2 H).

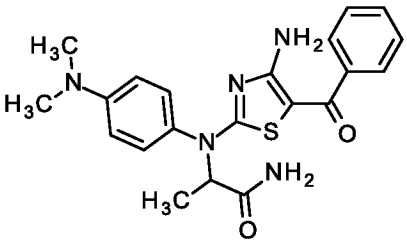
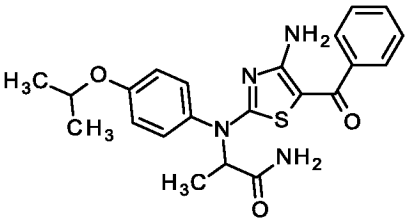
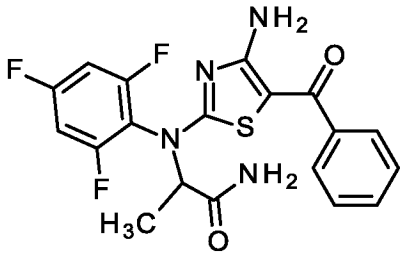
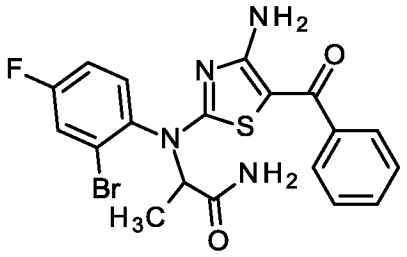
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 411.5 $[M+H]^+$

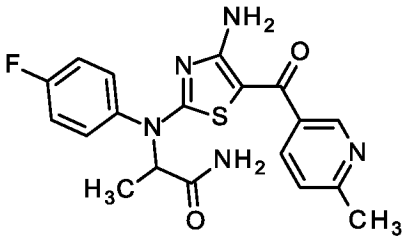
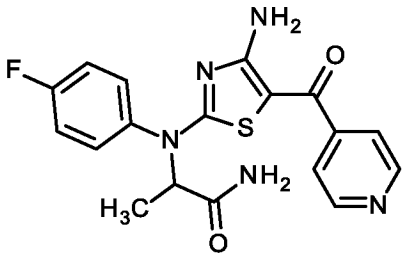
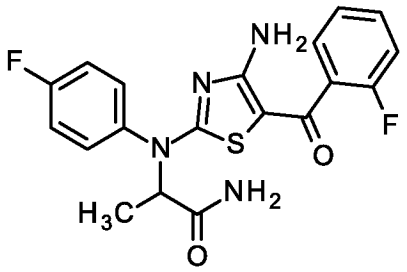
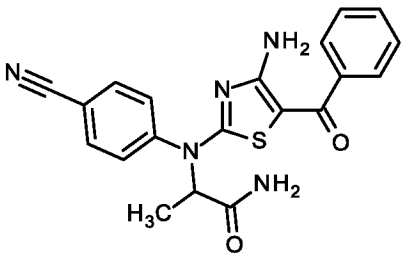
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 6 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 1.

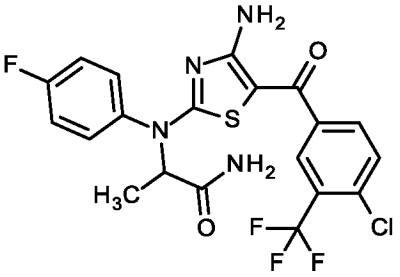
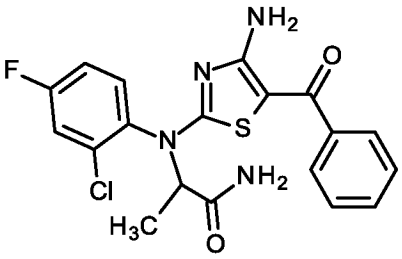
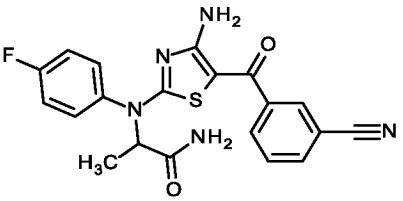
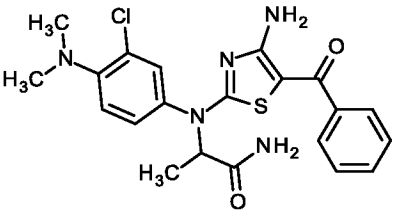
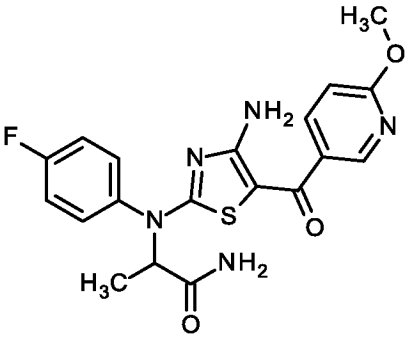
После осаждения, экстрагирования или фильтрования реакционной смеси, сырой продукт при необходимости очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматографии (методы X, Y или Z в зависимости от полярности).

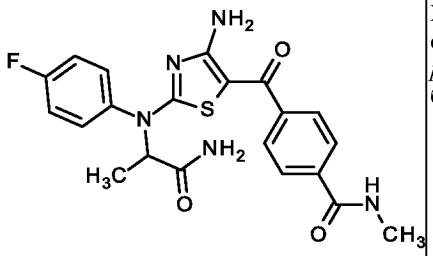
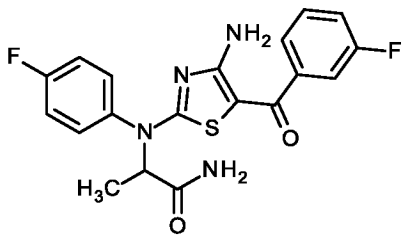
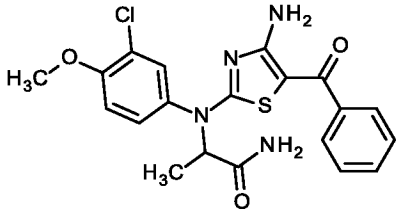
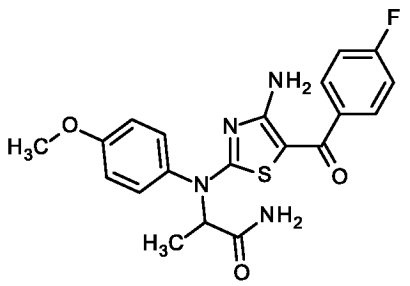
Энантиомеры получали путем разделения их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ, используя указанные условия касательно колонки и растворителя.

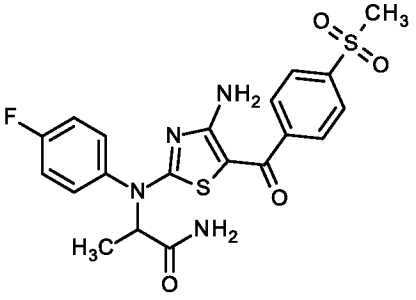
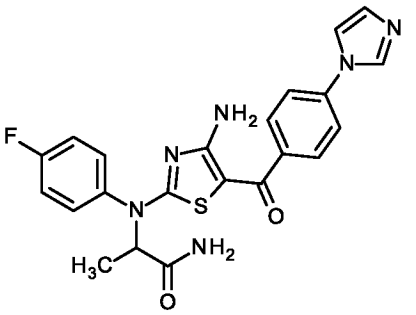
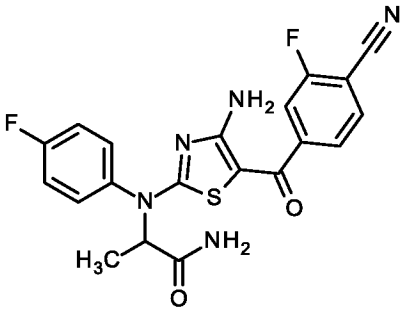
Таблица 6: Примеры 2 - 80

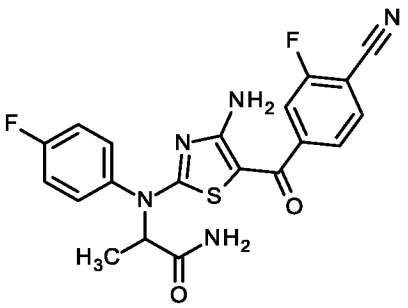
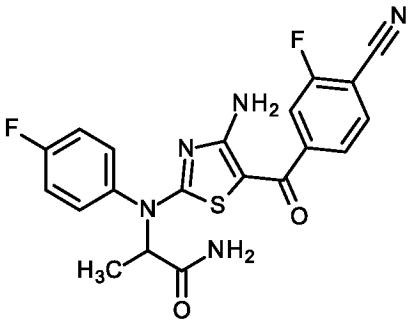
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
2	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(диметиламино)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 5; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.14 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.93 (s, 6 H), 5.06 (br d, *J*=6.08 Гц, 1 H), 6.70 (d, *J*=9.38 Гц, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 3 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.74 - 8.53 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.6 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 51 %
3	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-изопропоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 6; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.27 (d, *J*=6.08 Гц, 6 H), 4.62 (spt, *J*=6.04 Гц, 1 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.96 (d, *J*=9.12 Гц, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.35 - 7.49 (m, 7 H), 7.52 (s, 1 H), 7.75 - 8.51 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 425.7 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 42 %
4	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2,4,6-трифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 7; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.32 (d, *J*=6.99 Гц, 3 H), 4.95 (q, *J*=6.57 Гц, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 4 H), 7.56 (dd, *J*=7.79, 1.75 Гц, 2 H), 7.96 (br s, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) препаративная флэш-хроматография (метод X, 40-100%) выход 33 %
5	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-бром-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 8; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.03 - 1.15 (m, 3 H), 4.98 - 5.13 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 1 H), 7.34 - 7.55 (m, 6 H), 7.57 - 7.87 (m, 2 H), 7.90 - 8.49 (m, 3 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 83 %

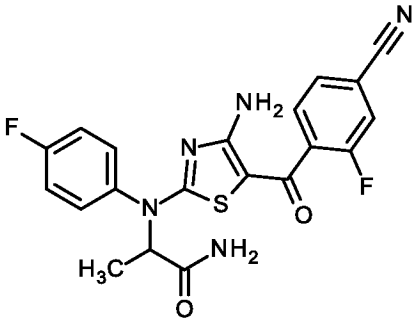
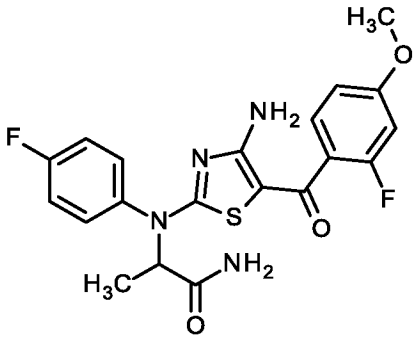
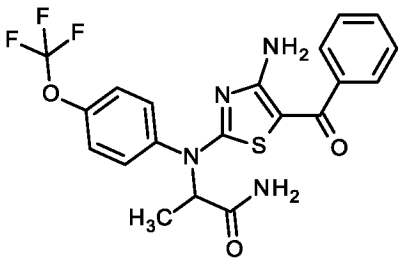
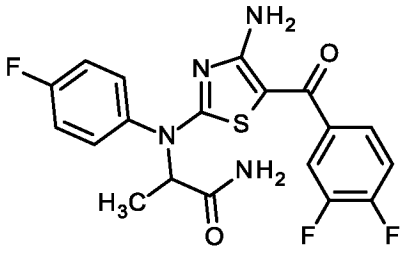
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
6	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метилпиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 9; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.11, 2.28 Гц, 1 H), 7.97 - 8.46 (m, 2 H), 8.54 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 59 %
7	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 10; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.06 (br d, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 8.10 - 8.50 (m, 2 H), 8.59 - 8.64 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 386.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, кислотный) выход 17 %
8	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 11; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.14 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.89 - 5.13 (m, 1 H), 7.15 - 7.34 (m, 7 H), 7.40 (tdd, *J*=7.73, 7.73, 5.58, 1.77 Гц, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 3 H), 8.09 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 71 %
9	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-циано-анилино)пропанамид	Промежуточное соединение 12; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.69 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.16 (br s, 2 H), 7.99 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 392.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 8 %

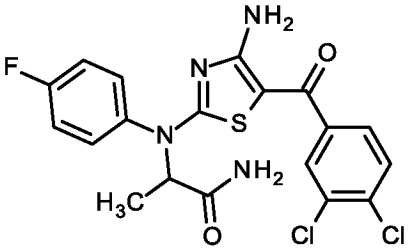
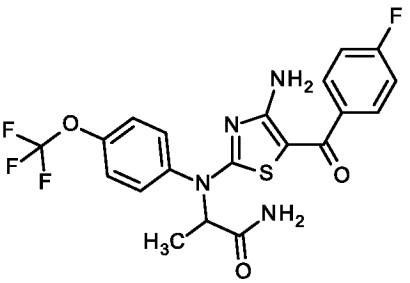
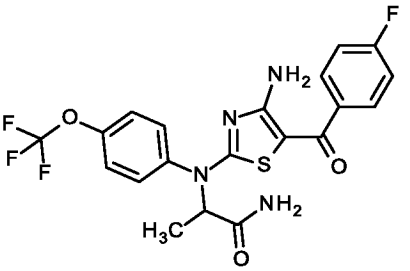
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
10	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-хлор-3-(трифторметил)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 13; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.14 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H), 8.08 - 8.64 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 22 %
11	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-хлор-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 14; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.09 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.98 - 5.21 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.36 - 7.55 (m, 6 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H), 7.89 - 8.45 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.87, 5.83 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 48 %
12	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(3-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 15; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 4 H), 7.78 (dt, *J*=7.79, 1.30 Гц, 1 H), 7.86 - 7.89 (m, 2 H), 8.25 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 31 %
13	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-(диметиламино)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 16; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.77 (s, 6 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H), 8.16 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 51 %
14	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 17; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.83 (dd, *J*=8.62, 0.51 Гц, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.82 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 8.17 (br s, 2 H), 8.33 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 43 %

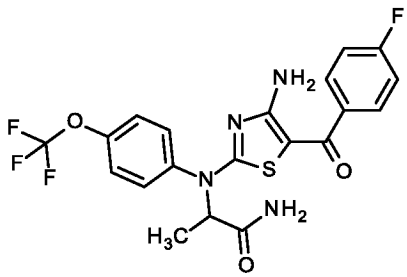
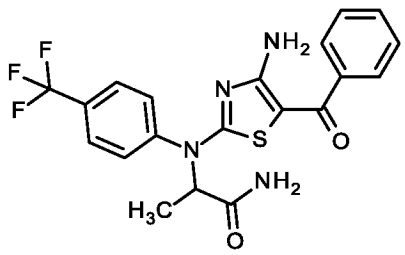
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
15	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-метилбензамид	Промежуточное соединение 18; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.75 (d, *J*=4.56 Гц, 3 H), 4.99 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 8.17 (br s, 2 H), 8.46 (q, *J*=4.48 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 10 %
16	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 19; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.98 - 5.17 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 3 H), 7.29 - 7.36 (m, 3 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.62, 5.07 Гц, 2 H), 7.97 - 8.59 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 68 %
17	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-метоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 20; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.96 - 5.10 (m, 1 H), 7.22 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.46 - 7.54 (m, 3 H), 7.59 (s, 1 H), 7.71 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H), 7.87 - 8.37 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 60 %
18	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 21; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.14 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.46 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 3 H), 8.09 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.6 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, кислотный) выход 36 %

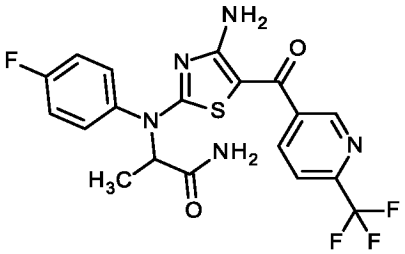
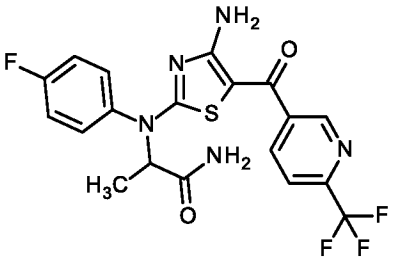
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
19	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метилсульфонилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 22; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 4.96 - 5.15 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.93 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.04 - 8.56 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 31 %
20	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-имидазол-1-илбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 23; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.56 - 7.73 (m, 7 H), 7.78 (t, *J*=1.27 Гц, 1 H), 7.88 - 8.62 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 68 %
21	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 24; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.45 (dd, *J*=7.86, 1.27 Гц, 1 H), 7.55 (dd, *J*=9.89, 1.27 Гц, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.93 (dd, *J*=7.86, 6.59 Гц, 1 H), 8.11 - 8.52 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 5 %
21.1 и **21.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
21.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 21	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.45 (dd, *J*=7.86, 1.27 Гц, 1 H), 7.55 (dd, *J*=9.89, 1.27 Гц, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.93 (dd, *J*=7.86, 6.59 Гц, 1 H), 8.11 - 8.52 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 8 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 21.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (Пример 21, 106 мг. 0.25 ммоль) на хиральной колонке с последующим выполнением другой препаративной ВЭЖХ приводило к получению 9.2 мг (выход 8 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 5.46 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
21.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 21	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.45 (dd, *J*=7.86, 1.27 Гц, 1 H), 7.55 (dd, *J*=9.89, 1.27 Гц, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.93 (dd, *J*=7.86, 6.59 Гц, 1 H), 8.11 - 8.52 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 7 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 21.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (Пример 21, 106 мг. 0.25 ммоль) на хиральной колонке с последующим выполнением другой препаративной ВЭЖХ приводило к получению 7 мг (выход 6 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 7.71 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
22	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-2-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 25; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.45 (dd, *J*=8.11, 1.27 Гц, 1 H), 7.56 (dd, *J*=9.76, 1.14 Гц, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.74, 4.94 Гц, 2 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 8.18 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 40 %
23	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-фтор-4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 26; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.14 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.98 - 5.09 (m, 1 H), 6.76 (d, *J*=20.28 Гц, 1 H), 6.78 (br d, *J*=23.32 Гц, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.03 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 47 %
24	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 27; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.45 - 7.52 (m, 4 H), 7.61 (s, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H), 8.16 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 49 %
25	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(3,4-дифторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 28; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.62 Гц, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 7.52 (ddd, *J*=11.15, 7.98, 2.15 Гц, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.98 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 30 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
26	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(3,4-дихлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 29; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.44 (dd, *J*=8.36, 2.03 Гц, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.67 (d, *J*=11.66 Гц, 1 H), 7.67 (d, *J*=1.27 Гц, 1 H), 8.03 - 8.48 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453.1 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 38 %
27	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 30; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 - 1.19 (m, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.56 (dd, *J*=8.62, 5.58 Гц, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.73 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 7.90 - 8.49 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ выход 59 %
27.1 и **27.2**	(R)-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид и (S)-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид		
27.1	 2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид (энантиомер 1)	Пример 27	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.22 (t, *J*=9.00 Гц, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.95 - 8.42 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ выход 39 %

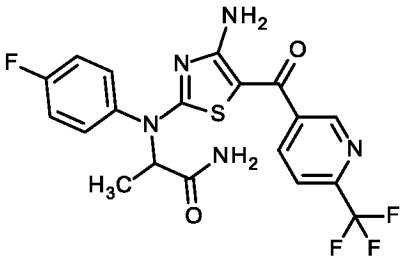
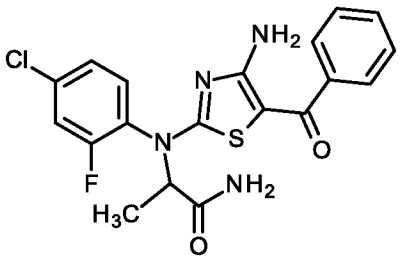
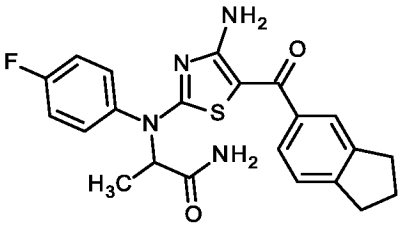
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 27.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамида (1130 мг, 2.4 ммоль; Пример 27) на хиральной колонке приводило к получению 448 мг (выход 39 %) 2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.99 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
27.2	 2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид (энантиомер 2)	Пример 27	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.05 (br d, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 2 H), 7.96 - 8.40 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.2 $[M+H]^+$ выход 37 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 27.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамида (1130 мг, 2.4 ммоль; Пример 27) на хиральной колонке приводило к получению 430 мг (выход 37 %) 2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.81 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
28	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(трифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 31; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.52 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.80 - 7.91 (m, 4 H), 8.18 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 29 %

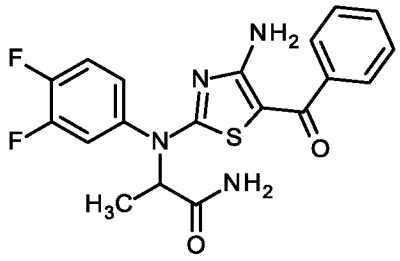
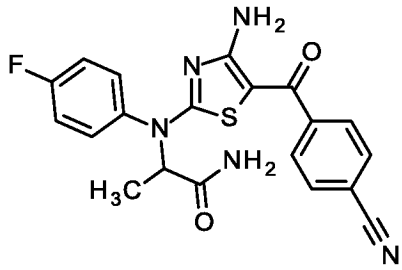
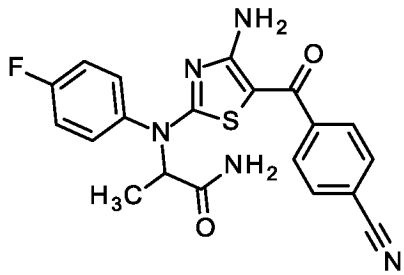
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
29	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 32; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.02 - 5.13 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.94 (d, *J*=7.86 Гц, 1 H), 8.12 (dd, *J*=8.11, 1.77 Гц, 1 H), 8.23 - 8.46 (m, 2 H), 8.84 (br d, *J*=1.80 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 42 %
29.1 и **29.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
29.1	 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 29	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 - 5.16 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 3 H), 7.93 (d, *J*=8.11 Гц, 1 H), 8.11 (br d, *J*=1.77 Гц, 1 H), 8.17 - 8.50 (m, 2 H), 8.84 (d, *J*=1.27 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.5 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +53.2° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 13 %

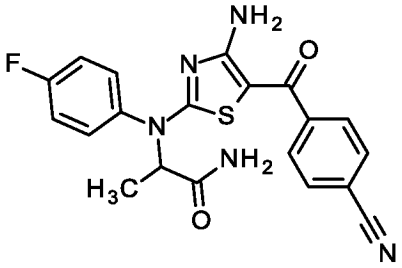
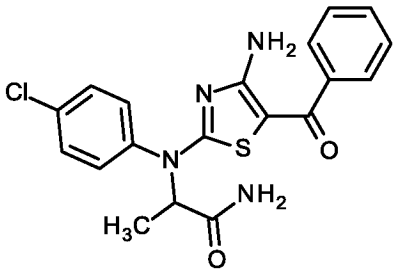
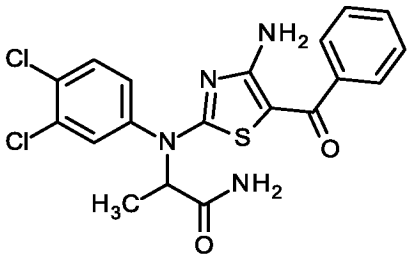
Хиральная ВЭЖХ, Пример 29.1
ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (394 мг, 1.0 ммоль; Пример 29) на хиральной колонке приводило к получению 163 мг (выход 33 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1.

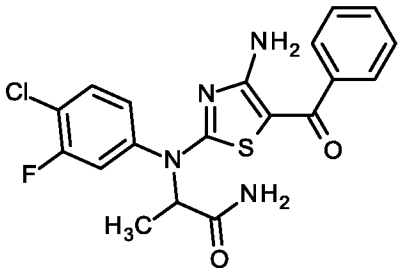
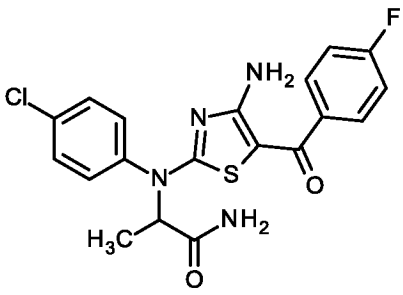
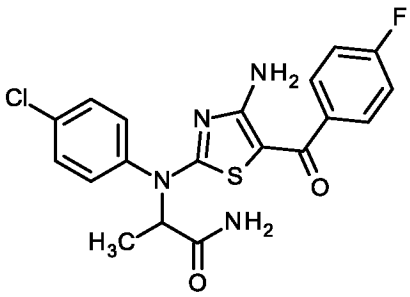
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.24 мин
Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6;
элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
29.2	 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 29	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.17 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.54 - 7.72 (m, 3 H), 7.93 (d, *J*=8.11 Гц, 1 H), 8.12 (dd, *J*=8.11, 1.77 Гц, 1 H), 8.21 - 8.54 (m, 2 H), 8.84 (d, *J*=1.27 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.5 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -44.3° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 13 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 29.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (394 мг, 1.0 ммоль; Пример 29) на хиральной колонке приводило к получению 164 мг (выход 33 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.26 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
30	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 33; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.11 - 1.22 (m, 3 H), 4.92 - 5.22 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.54 (m, 6 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H), 7.79 - 7.93 (m, 1 H), 7.97 - 8.32 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 417.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основной) выход 37 %
31	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(индан-5-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 34; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.98 (quin, *J*=7.41 Гц, 2 H), 2.82 (td, *J*=7.29, 4.18 Гц, 4 H), 5.04 (br q, *J*=6.67 Гц, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 3 H), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 7.80 - 8.40 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 425.6 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основной) выход 24 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
32	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 35; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 (q, *J*=7.69 Гц, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.47 - 7.53 (m, 3 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.77 (ddd, *J*=11.47, 7.54, 2.28 Гц, 1 H), 8.15 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 48 %
33	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 36; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.90 - 5.24 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 8.05 - 8.57 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 78 %
33.1 и **33.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
33.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 33	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 8.05 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +93.9° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 31 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 33.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (96 мг, 0.23 ммоль; Пример 33) на хиральной колонке приводило к получению 30 мг (выход 30 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.26 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

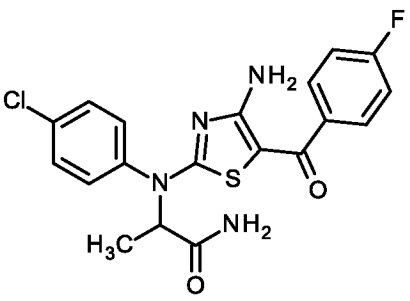
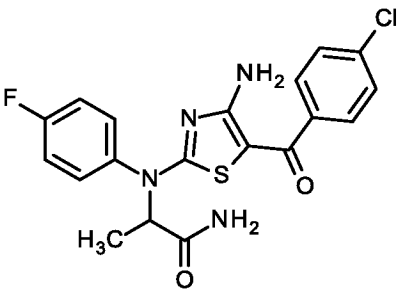
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
33.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 33	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.36 Гц, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 8.05 - 8.53 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -89.9° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 30 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 33.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (96 мг, 0.23 ммоль; Пример 33) на хиральной колонке приводило к получению 32 мг (выход 31 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.05 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
34	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение <u>37</u>; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 7.54 - 7.63 (m, 5 H), 8.16 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 9 %
35	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3,4-дихлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение <u>38</u>; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.90, 2.53 Гц, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.36 Гц, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H), 8.24 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 433.4 $[M-H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 27 %

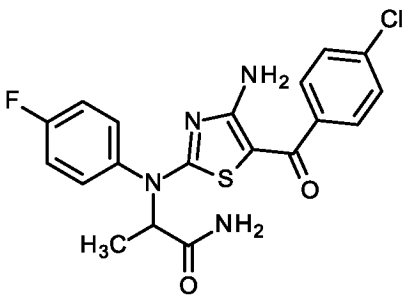
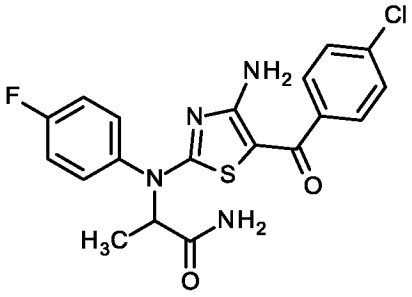
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
36	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 39; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 3 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 8.15 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 39 %
37	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение 40; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.98 - 8.43 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ выход 55 %
37.1 и **37.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид		
37.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 37	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.13 - 1.19 (m, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.88 - 8.52 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ выход 31 %

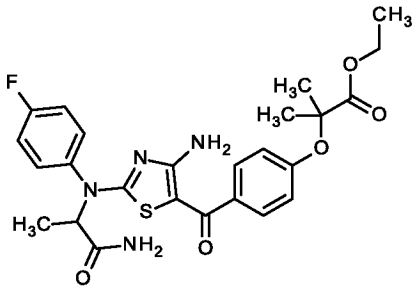
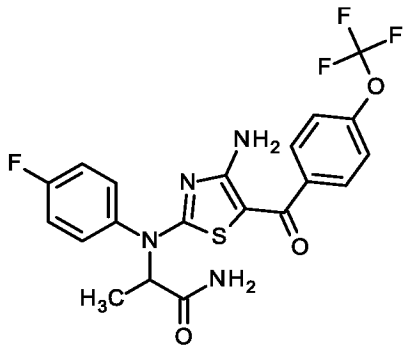
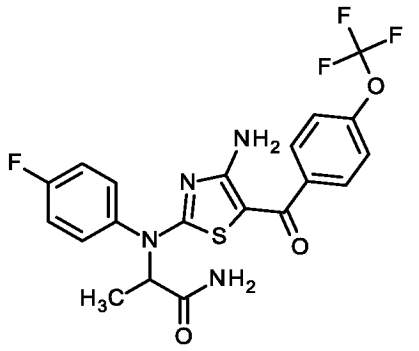
Хиральная ВЭЖХ, Пример 37.1
ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (170 мг, 0.41 ммоль, Пример 37) на хиральной колонке приводило к получению 54 мг (выход 31 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 1.

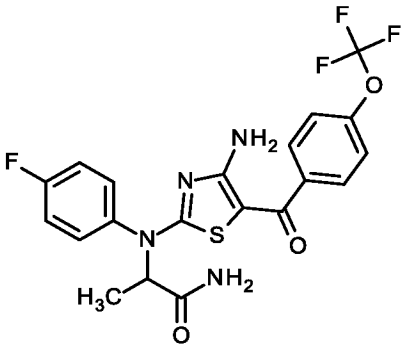
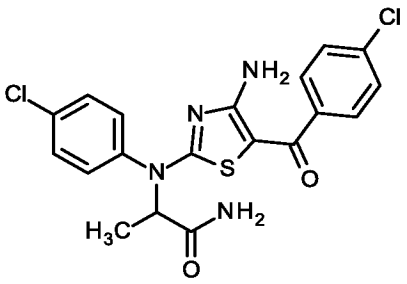
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

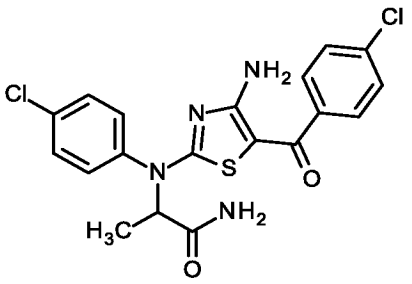
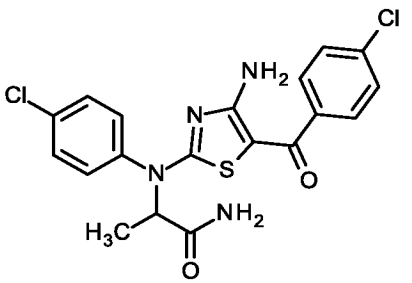
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.66 мин
Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6;
элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

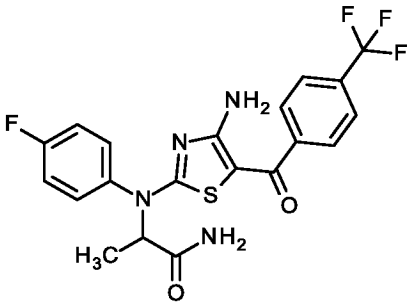
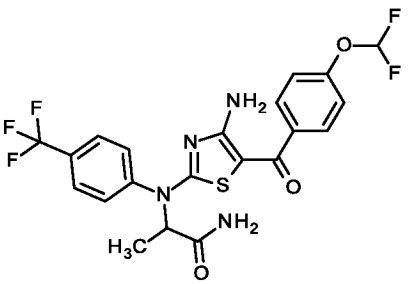
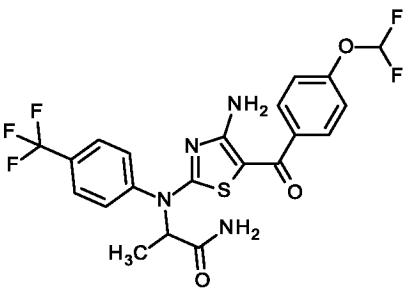
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
37.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 37	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.92 - 8.37 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ выход 32 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 37.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (170 мг, 0.41 ммоль, Пример 37) на хиральной колонке приводило к получению 57 мг (выход 32 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.20 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
38	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 41; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц; 2 H), 7.92 - 8.44 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 42 %
38.1 и **38.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		

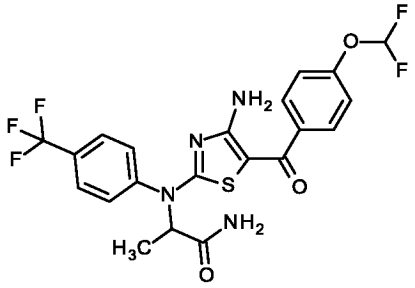
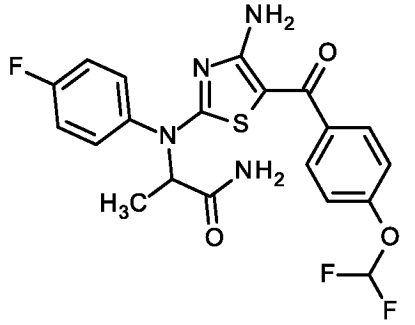
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
38.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 38	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.98 - 5.16 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.92 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 16 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 38.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (115 мг, 0.27 ммоль; Пример 38) на хиральной колонке с последующим выполнением дополнительной ОФ-ВЭЖХ приводило к получению 19 мг (выход 16 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.23 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
38.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 38	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.95 - 8.47 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 38 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 38.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (115 мг, 0.27 ммоль; Пример 38) на хиральной колонке с последующим выполнением дополнительной ОФ-ВЭЖХ приводило к получению 20 мг (выход 17 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.79 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

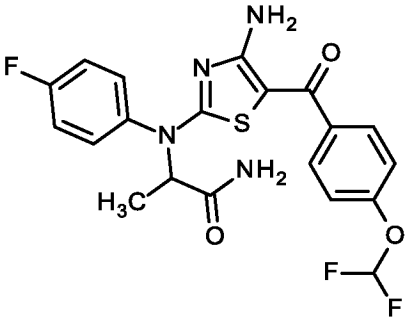
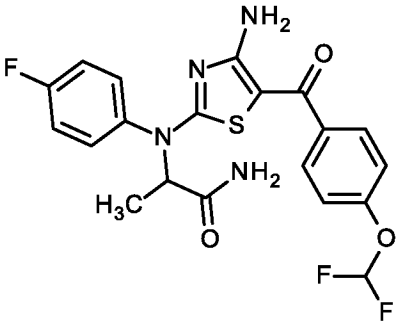
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
39	 *рац*-этил 2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-2-метилпропаноат	Промежуточное соединение 42; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.07 (t, *J*=7.10 Гц, 3 H), 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 4.12 (q, *J*=7.01 Гц, 2 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 6.72 - 6.76 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 7.88 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 515.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 50 %
40	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 43; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (br d, *J*=6.84 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=7.86 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 4 H), 7.95 - 8.56 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 83 %
40.1 и **40.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
40.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 40	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 4 H), 7.95 - 8.46 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.4 $[M+H]^+$ выход 20 %

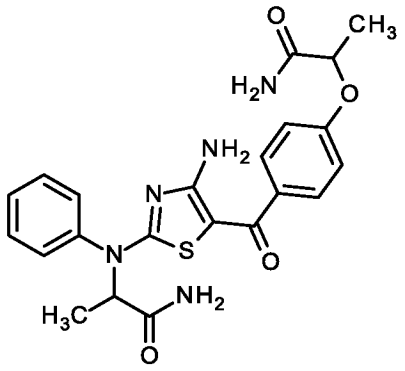
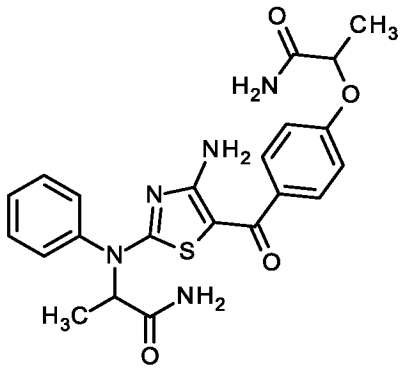
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 40.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (69 мг, 0.15 ммоль; Пример 40) на хиральной колонке приводило к получению 20 мг (выход 20 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 15%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.73 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 15%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
40.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 40	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 4 H), 7.95 - 8.48 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ выход 21 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 40.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (69 мг, 0.15 ммоль; Пример 40) на хиральной колонке приводило к получению 20 мг (выход 21 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 15%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.48 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 15%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
41	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение <u>44</u>; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 4 H), 7.55 - 7.63 (m, 5 H), 7.96 - 8.44 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ выход 47 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
41.1 и **41.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид		
41.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 41	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.14 - 1.19 (m, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 4 H), 7.55 - 7.64 (m, 5 H), 7.99 - 8.41 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +83.8° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 25 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 41.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (144 мг, 0.33 ммоль; Пример 41) на хиральной колонке приводило к получению 36 мг (выход 25 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.84 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
41.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 41	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 4 H), 7.55 - 7.63 (m, 5 H), 7.94 - 8.68 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -78.4° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 18 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 41.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (144 мг, 0.33 ммоль; Пример 41) на хиральной колонке приводило к получению 26 мг (выход 18 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.34 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
42	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметил)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 45; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.72 (dd, *J*=37.13, 8.24 Гц, 4 H), 7.98 - 8.51 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 71 %
43	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 46; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=72.24 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=9.38 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.86 (dd, *J*=27.88, 8.36 Гц, 4 H), 8.18 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 501.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 54 %
43.1 и **43.2**	(R)-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид и (S)-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид		
43.1	 2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид (энантиомер 1)	Пример 43	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=74.01 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.86 (dd, *J*=27.88, 8.62 Гц, 4 H), 7.99 - 8.36 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 501.4 $[M+H]^+$ выход 34 %

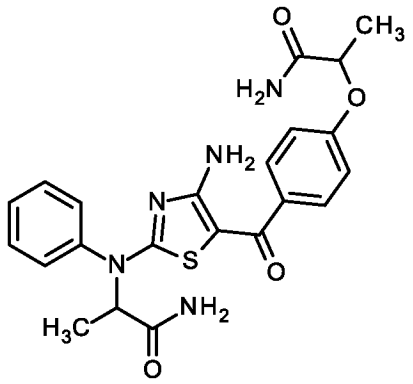
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 43.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамида (280 мг, 0.56 ммоль; Пример 43) на хиральной колонке приводило к получению 99 мг (выход 35 %) 2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 4.50 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
43.2	 2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид (энантиомер 2)	Пример 43	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.86 (dd, *J*=27.88, 8.62 Гц, 4 H), 8.18 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 501.3 $[M+H]^+$ выход 27 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 43.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамида (280 мг, 0.56 ммоль; Пример 43) на хиральной колонке приводило к получению 79 мг (выход 27 %) 2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 5.44 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
44	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение <u>47</u>; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.25 (br s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.21 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.6 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 87 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
44.1 и **44.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
44.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 44	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 7.26 (t, *J*=74.01 Гц, 1 H), 7.17 (d, *J*=9.38 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.86 - 8.45 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +77.2° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 38 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 44.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (2552 мг, 5.61 ммоль; Пример 44) на хиральной колонке приводило к получению 1096 мг (выход 35 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.81 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
44.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 44	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.15 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -79.7° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 38 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 44.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (2552 мг, 5.61 ммоль; Пример 44) на хиральной колонке приводило к получению 1139 мг (выход 37 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 4.61 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
45	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 48; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Гц, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.59 Гц, 1 H), 5.04 - 5.12 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (br d, *J*=3.80 Гц, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.58 (m, 3 H), 8.08 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 70 %
45.1, **45.2**, **45.3** и **45.4**	(2R)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1R)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид, (2R)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1S)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид, (2S)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1R)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид, и (2S)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1S)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид		
45.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид (стереоизомер 1)	Пример 45	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Гц, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.76 Гц, 1 H), 5.08 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.23 (br d, *J*=3.30 Гц, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.60 (m, 3 H), 7.75 - 8.37 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ выход 4 %

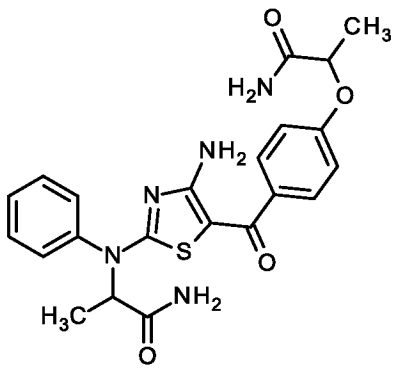
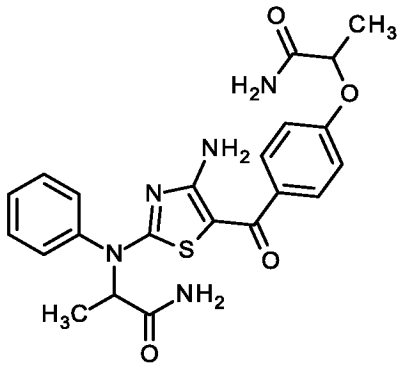
<table>
<tr><th>Номер примера</th><th>Химическая структура
Название соединения</th><th>Исходные вещества</th><th>Аналитические данные/очистка/выход</th></tr>
<tr><td colspan="4">Хиральная ВЭЖХ, Пример 45.1
ВЭЖХ разделение 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида (смесь стереоизомеров; 449 мг, 0.99 ммоль; Пример 45) на хиральной колонке приводило к получению 29 мг (выход 6 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида, стереоизомера 1.

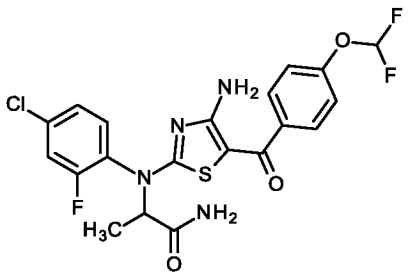
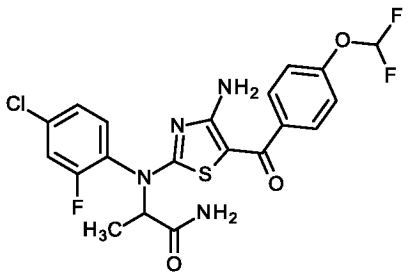
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

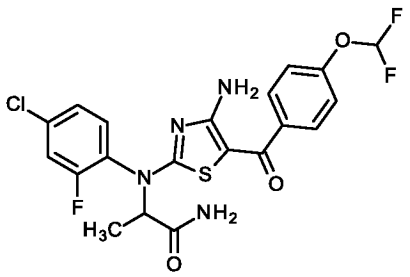
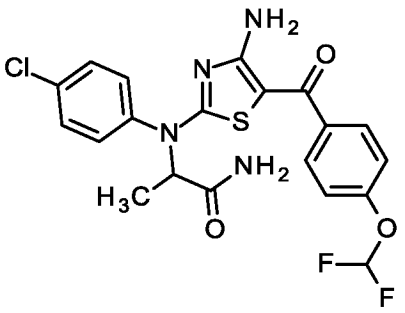
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 6.48 мин
Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм</td></tr>
<tr><td>45.2</td><td> 
2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид (стереоизомер 2)</td><td>Пример 45</td><td>^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ м.д. = 1.16 (d, J=7.35 Гц, 3 H), 1.41 (d, J=6.59 Гц, 3 H), 4.63 (q, J=6.59 Гц, 1 H), 5.08 (q, J=7.27 Гц, 1 H), 6.86 (d, J=8.87 Гц, 2 H), 7.23 (br d, J=4.82 Гц, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.55 (br d, J=1.27 Гц, 3 H), 8.14 (br s, 2 H).
ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.3 $[M+H]^+$
выход 5 %</td></tr>
<tr><td colspan="4">Хиральная ВЭЖХ, Пример 45.2
ВЭЖХ разделение 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида (смесь стереоизомеров; 449 мг, 0.99 ммоль; Пример 45) на хиральной колонке приводило к получению 36 мг (выход 7 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида, стереоизомера 2.

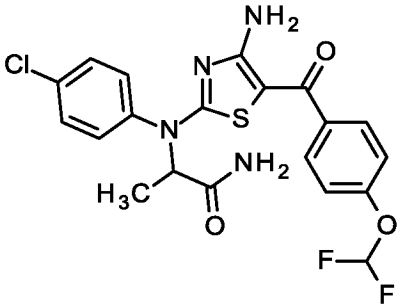
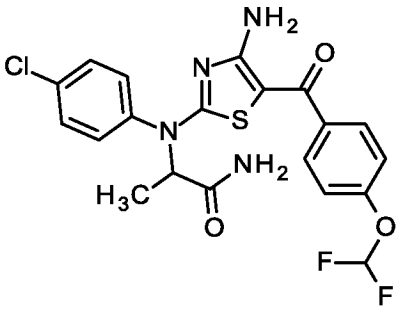
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

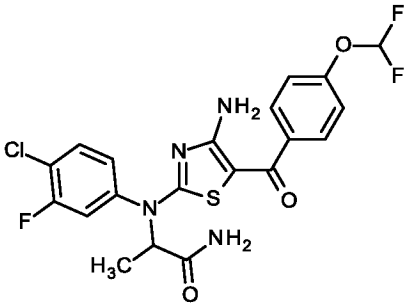
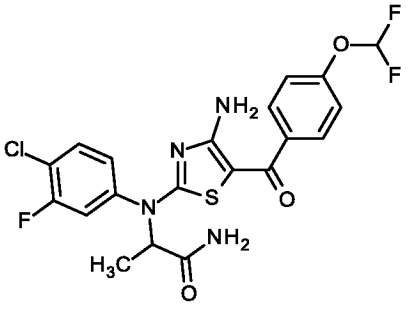
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 6.48 мин
Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм</td></tr>
</table>

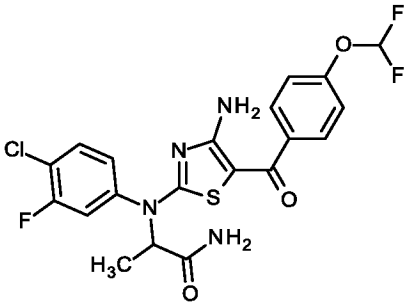
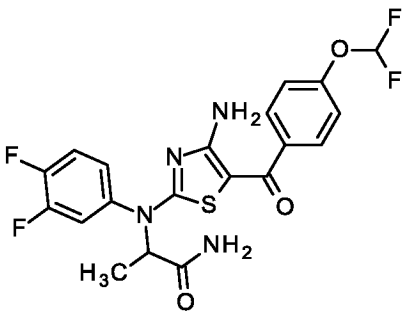
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
45.3	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид (стереоизомер 3)	Пример 45	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Гц, 3 H), 4.59 - 4.66 (m, 1 H), 5.08 (q, *J*=7.77 Гц, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.23 (br d, *J*=4.06 Гц, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.59 (m, 3 H), 8.05 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ выход 5 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 45.3 ВЭЖХ разделение 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида (смесь стереоизомеров; 449 мг, 0.99 ммоль; Пример 45) на хиральной колонке приводило к получению 36 мг (выход 8 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида, стереоизомера 3. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 6.48 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
45.4	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид (стереоизомер 4)	Пример 45	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Гц, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.59 Гц, 1 H), 5.08 (q, *J*=6.93 Гц, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.23 (br d, *J*=3.04 Гц, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.58 (m, 3 H), 8.04 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ выход 5 %

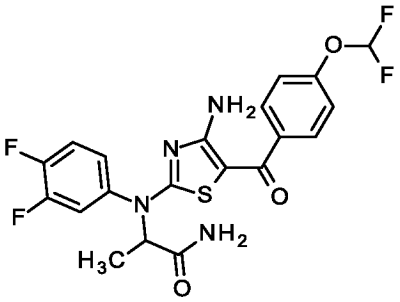
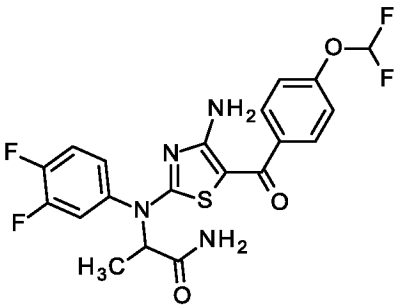
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 45.4 ВЭЖХ-разделение 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида (смесь стереоизомеров; 449 мг, 0.99 ммоль; Пример 45) на хиральной колонке приводило к получению 36 мг (выход 8 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамида, стереоизомера 4. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 6.48 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
46	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 49; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (s, 3 H), 4.98 - 5.23 (m, 1 H), 7.30 (br t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.19 (br d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.48 (br d, *J*=8.90 Гц, 1 H), 7.59 (br d, *J*=7.35 Гц, 2 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.71 (br d, *J*=9.12 Гц, 1 H), 7.80 - 7.91 (m, 1 H), 8.18 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 40 %
46.1 и **46.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид		
46.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 46	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ м.д. = 1.13 - 1.22 (m, 3 H), 5.02 - 5.22 (m, 1 H), 7.19 (br d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.30 (t, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.81 - 7.94 (m, 1 H), 8.02 - 8.36 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ выход 35 %

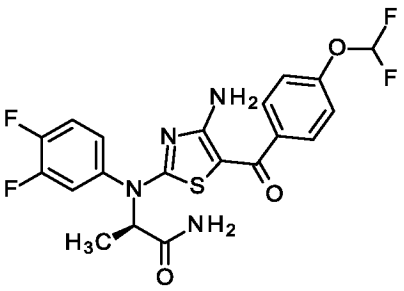
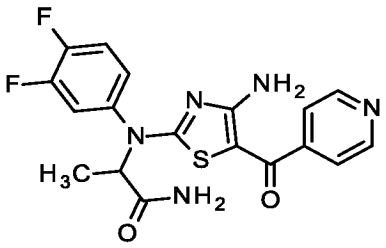
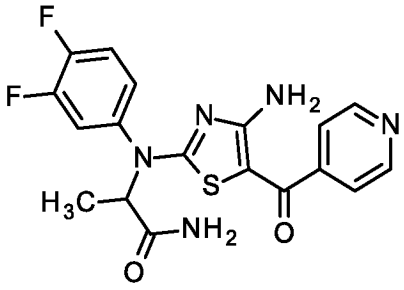
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 46.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамида (253 мг, 0.52 ммоль; Пример 46) на хиральной колонке приводило к получению 90 мг (выход 35 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.42 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
46.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 46	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.12 - 1.22 (m, 3 H), 4.97 - 5.23 (m, 1 H), 7.19 (br d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.59 (br d, *J*=7.60 Гц, 2 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.82 - 7.92 (m, 1 H), 7.99 - 8.31 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.2 $[M+H]^+$ выход 52 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 46.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамида (253 мг, 0.52 ммоль; Пример 46) на хиральной колонке приводило к получению 135 мг (выход 52 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.13 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
47	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение <u>50</u>; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (br q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.51 Гц, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 7 H), 8.14 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.3 $[M+H]^+$ выход 40 %

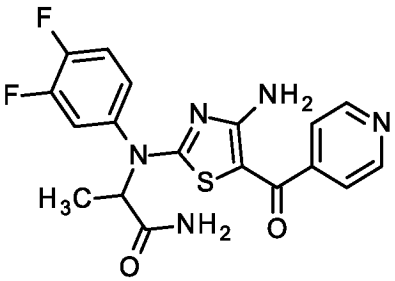
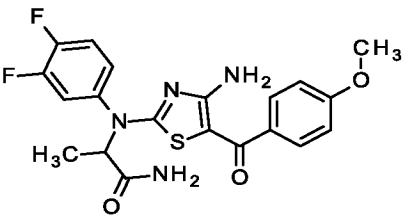
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
47.1 и **47.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид		
47.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 47	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 7 H), 8.14 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.2 [M+H]+ $[\alpha]_D^{20}$ = +73.5° (c = 1.00, диметилсульфоксид). ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 11 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 47.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (524 мг, 1.12 ммоль; Пример 47) на хиральной колонке приводило к получению 147 мг (выход 29 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.99 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		
47.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 47	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 7 H), 8.14 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -67.1° (c = 1.00, диметилсульфоксид). ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 13 %

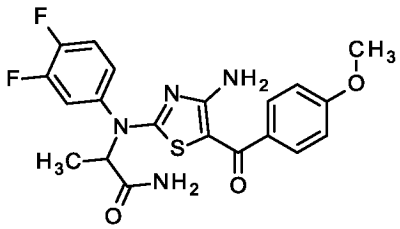
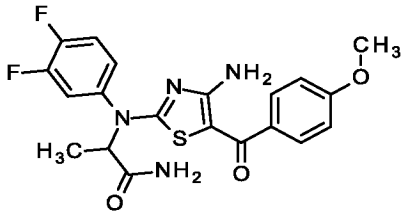
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 47.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (524 мг, 1.12 ммоль; Пример 47) на хиральной колонке приводило к получению 178 мг (выход 34 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt =4.37 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
48	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 51; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 - 5.07 (m, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 8.19 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 25 %
48.1 и **48.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид		
48.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 48	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.44 Гц, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 2 H), 8.17 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.2 $[M+H]^+$ выход 19 %

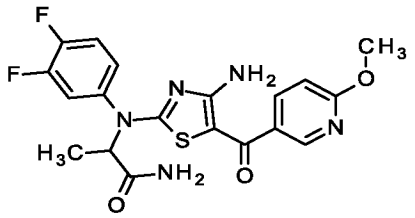
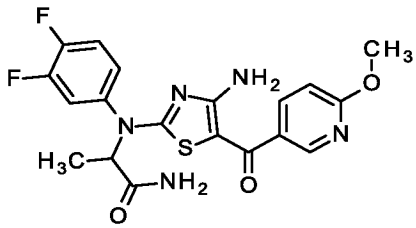
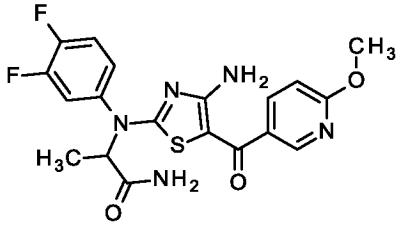
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 48.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (144 мг, 0.3 ммоль; Пример 48) на хиральной колонке приводило к получению 29 мг (выход 20 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt =1.54 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
48.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 48	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.51 (dt, *J*=8.62, 1.27 Гц, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 8.18 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ выход 24 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 48.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (144 мг, 0.3 ммоль; Пример 48) на хиральной колонке приводило к получению 36 мг (выход 24 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt =2.09 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
49	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 52; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.76 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.62 Гц, 4 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.41, 2.53 Гц, 1 H), 8.13 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 65 %

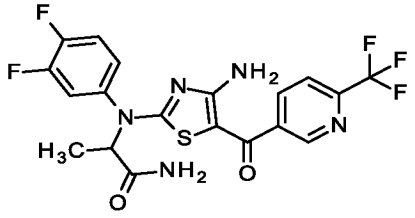
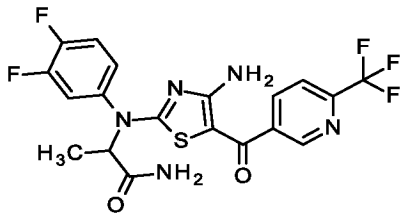
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
49.1 и **49.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		
49.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 49	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 (br q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.51 Гц, 3 H), 7.18 (d, *J*=8.36 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 4 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.17 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ выход 39 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 49.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (381 мг, 0.81 ммоль; Пример 49) на хиральной колонке приводило к получению 155 мг (выход 39 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 4.31 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
49.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 49	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.28 (t, *J*=74.01 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 4 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.19 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ выход 34 %

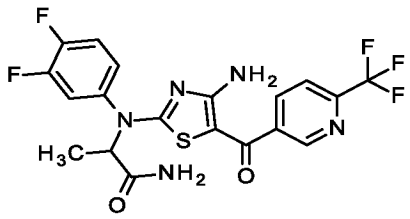
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 49.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (381 мг, 0.81 ммоль; Пример 49) на хиральной колонке приводило к получению 136 мг (выход 34 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 5.54 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
49.2		С помощью рентгеноструктурного анализа было определено, что соединение Примера 49.2 представляет собой (R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид.	
50	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 53; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.77 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.13 - 8.49 (m, 2 H), 8.60 - 8.66 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ выход 97 %
50.1 и **50.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		
50.1	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 50	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 (br q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (br ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.17 - 8.47 (m, 2 H), 8.60 - 8.66 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -79.8° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 21 %

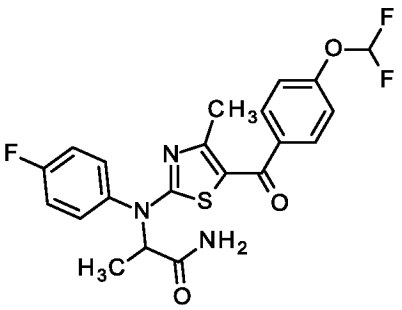
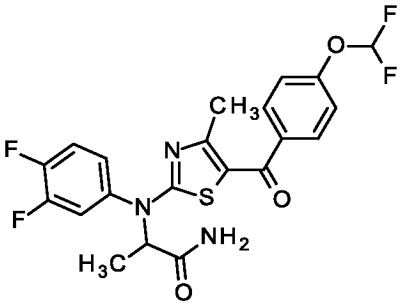
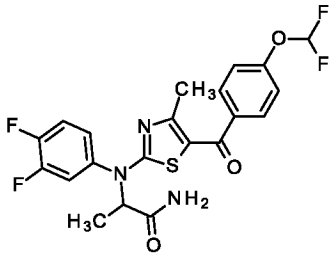
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 50.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (974 мг, 2.35 ммоль; Пример 50) на хиральной колонке приводило к получению 205 мг (выход 21 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 20%A+80%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.71 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 20%A+80%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
50.2	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 50	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.67 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.77 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.14 - 8.46 (m, 2 H), 8.60 - 8.66 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +84.9° (c = 1.00, диметилсульфоксид) выход 21 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 50.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (974 мг, 2.35 ммоль; Пример 50) на хиральной колонке приводило к получению 204 мг (выход 21 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 20%A+80%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.06 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 20%A+80%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
51	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 54; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.02 (q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.62 Гц, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.41, 7.48, 2.41 Гц, 1 H), 7.89 - 8.45 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.2 $[M+H]^+$ выход 85 %
51.1 и **51.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		

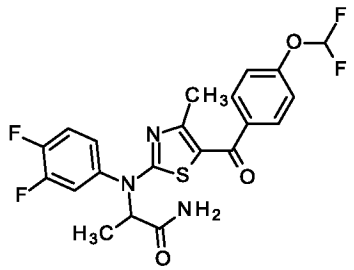
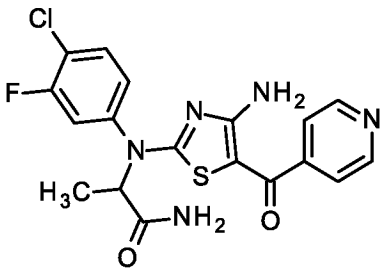
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
51.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 51	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 3 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.47, 7.41, 2.41 Гц, 1 H), 7.87 - 8.36 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.5 $[M+H]^+$ выход 33 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 51.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (88 мг, 0.20 ммоль; Пример 51) на хиральной колонке приводило к получению 19 мг (выход 21 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt =1.57 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
51.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 51	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 1 H), 7.89 - 8.38 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433.5 $[M+H]^+$ выход 36 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 51.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (88 мг, 0.20 ммоль; Пример 51) на хиральной колонке приводило к получению 22 мг (выход 24 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.84 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

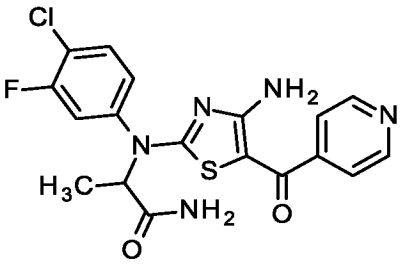
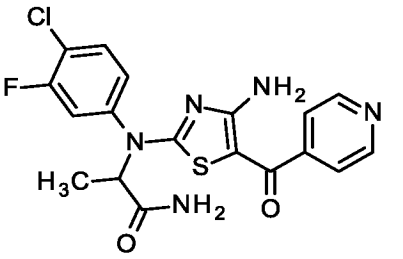
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
52	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 55; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.69 Гц, 1 H), 6.84 (dd, *J*=8.62, 0.76 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.79 (ddd, *J*=11.41, 7.35, 2.53 Гц, 1 H), 7.84 (dd, *J*=8.62, 2.28 Гц, 1 H), 8.16 (br s, 2 H), 8.36 (dd, *J*=2.41, 0.63 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 48 %
52.1 и **52.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		
52.1	 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 52	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.84 Гц, 1 H), 6.84 (dd, *J*=8.49, 0.63 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.79 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 7.84 (dd, *J*=8.62, 2.28 Гц, 1 H), 7.97 - 8.32 (m, 2 H), 8.35 - 8.37 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ выход 31 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 52.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (31 мг, 0.07 ммоль; Пример 52) на хиральной колонке приводило к получению 9 мг (выход 27 %) 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.25 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		
52.2	 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 52	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.93 Гц, 1 H), 6.82 - 6.86 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.79 (ddd, *J*=11.28, 7.48, 2.28 Гц, 1 H), 7.84 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 7.96 - 8.31 (m, 2 H), 8.36 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ выход 31 %

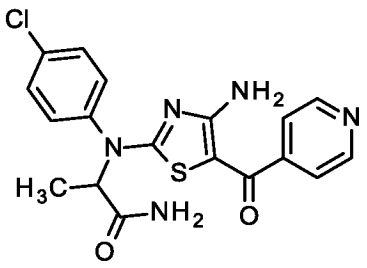
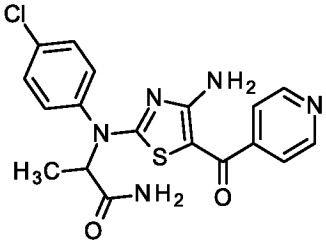
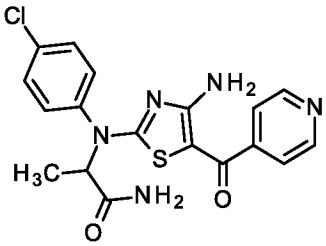
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 52.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (31 мг, 0.07 ммоль; Пример 52) на хиральной колонке приводило к получению 7 мг (выход 20 %) 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.74 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
53	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 56; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.22, 7.54, 2.53 Гц, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.60 Гц, 1 H), 8.15 (dd, *J*=7.98, 1.90 Гц, 1 H), 8.24 - 8.49 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 55 %
53.1 и **53.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		
53.1	 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 53	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.04 (br q, *J*=6.84 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.28, 7.48, 2.28 Гц, 1 H), 7.95 (dd, *J*=8.24, 0.63 Гц, 1 H), 8.15 (dd, *J*=7.98, 1.90 Гц, 1 H), 8.23 - 8.51 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472.2 $[M+H]^+$ выход 30 %

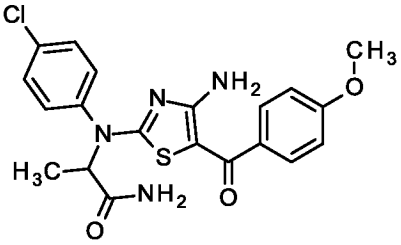
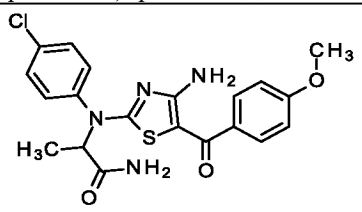
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 53.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (164 мг, 0.35 ммоль; Пример 53) на хиральной колонке приводило к получению 51 мг (выход 30 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.05 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
53.2	 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 53	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.04 (br q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 7.95 (dd, *J*=8.24, 0.63 Гц, 1 H), 8.15 (dd, *J*=7.98, 1.90 Гц, 1 H), 8.23 - 8.56 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472.2 $[M+H]^+$ выход 27 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 53.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (164 мг, 0.35 ммоль; Пример 53) на хиральной колонке приводило к получению 47 мг (выход 27 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.36 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			

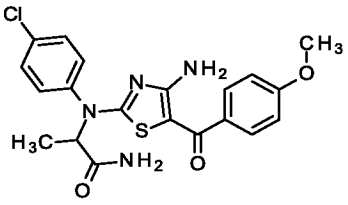
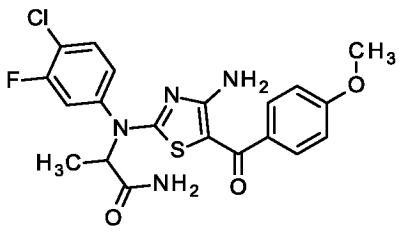
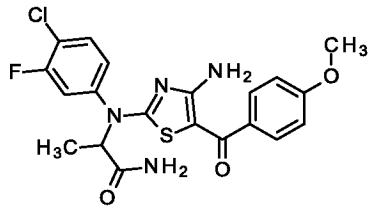
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
54	 *рац*-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 78; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.33 - 7.39 (m, 3 H), 7.61 - 7.71 (m, 5 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.1 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 52 %
55	 *рац*-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 79; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.09 (q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.16 - 7.38 (m, 4 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 4 H), 7.82 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 466.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 7 %
55.1 и **55.2**	(R)-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		
55.1	 2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 55	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.08 – 5.10 (m, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H), 7.35 (t, J=72 Гц, 1 H), 7.52 – 7.54 (m, 1 H), 7.60 – 7.66 (m, 4 H), 7.81 – 7.83 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ выход 35 %

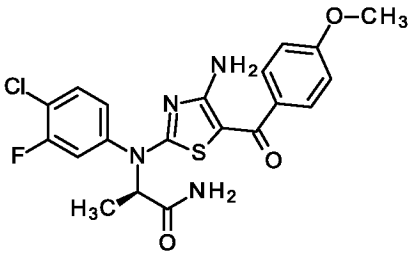
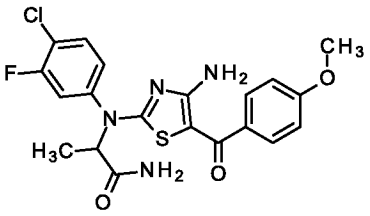
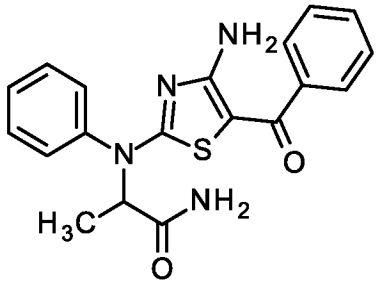
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 55.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (59 мг, 0.13 ммоль, Пример 55) на хиральной колонке приводило к получению 21 мг (выход 35 %) 2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: Chiralpak AS 5 мк, 250x20; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 20 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 5.43 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: Chiralpak AS 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
55.2	 2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 55	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.08 – 5.10 (m, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H), 7.35 (t, J=72 Гц, 1 H), 7.52 – 7.54 (m, 1 H), 7.60 – 7.66 (m, 4 H), 7.81 – 7.83 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ выход 17 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 55.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (59 мг, 0.13 ммоль, Пример 55) на хиральной колонке приводило к получению 10 мг (выход 17 %) 2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: Chiralpak AS 5 мк, 250x20; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 20 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 9.88 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: Chiralpak AS 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
56	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 57; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.43 (br d, *J*=4.31 Гц, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 8.13 - 8.48 (m, 2 H), 8.63 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 33 %
56.1 и **56.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид		

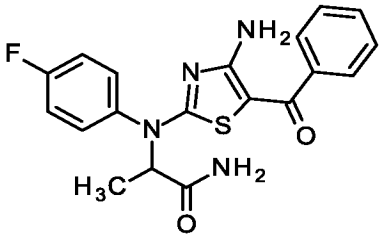
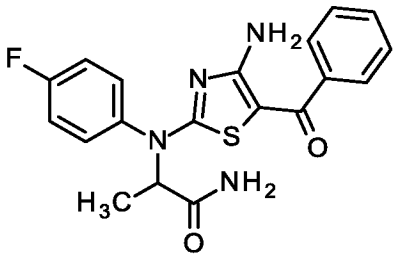
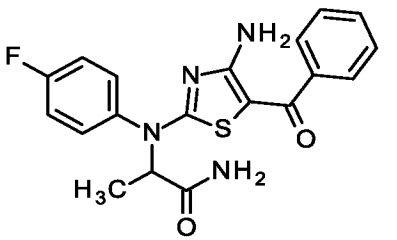
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
56.1	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 56	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 8.07 - 8.45 (m, 2 H), 8.62 - 8.65 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.2 $[M+H]^+$ выход 19 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 56.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (133 мг, 0.32 ммоль; Пример 56) на хиральной колонке приводило к получению 26 мг (выход 20 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.10 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
56.2	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 56	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 8.12 - 8.47 (m, 2 H), 8.61 - 8.66 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.2 $[M+H]^+$ выход 20 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 56.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (133 мг, 0.32 ммоль; Пример 56) на хиральной колонке приводило к получению 27 мг (выход 20 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt =3.34 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

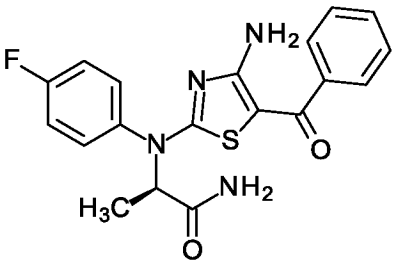
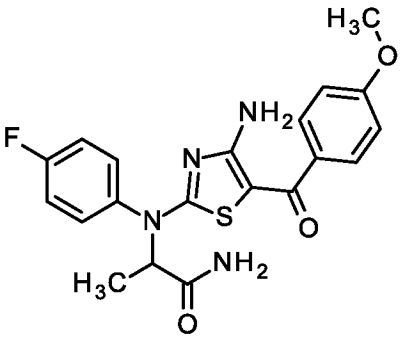
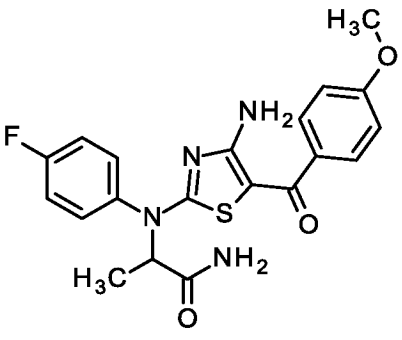
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
57	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение 58; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.27 Гц, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.41 (d, *J*=6.08 Гц, 2 H), 7.59 (d, *J*=10.90 Гц, 5 H), 8.08 - 8.48 (m, 2 H), 8.62 (d, *J*=6.08 Гц, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.2 $[M+H]^+$ выход 50 %
57.1 и **57.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид		
57.1	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 57	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.59 (m, 5 H), 8.28 (m, 2 H), 8.62 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.85 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -67° c = 8.2 мг/мл в ДМСО выход 38 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 57.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (590 мг, 1.47 ммоль, Пример 57) на хиральной колонке приводило к получению 234 мг (выход 38 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 4.76 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
57.2	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 57	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.59 (m, 5 H), 8.28 (m, 2 H), 8.62 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.85 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 76° c = 9.6 мг/мл в ДМСО выход 36 %

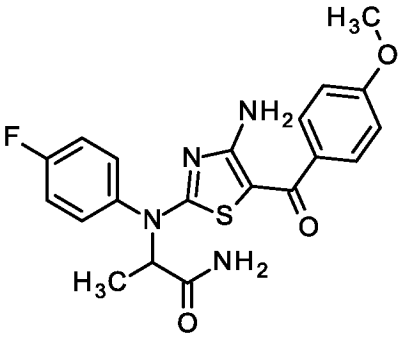
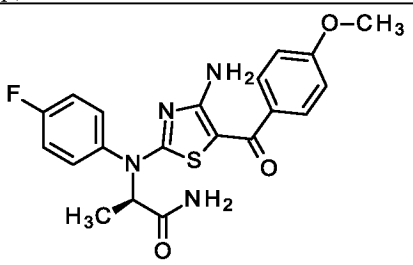
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 57.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (590 мг, 1.47 ммоль, Пример 57) на хиральной колонке приводило к получению 225 мг (выход 36 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.59 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
58	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид	Промежуточное соединение 59; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 5 H), 7.82 - 8.39 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.2 $[M+H]^+$ выход 77 %
58.1 и **58.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид		
58.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 58	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.60 (m, 5 H), 8.04 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = - 80° c = 11.1 мг/мл в ДМСО выход 36 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 58.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (2.83 г, 6.57 ммоль, Пример 58) на хиральной колонке приводило к получению 1.03 г (выход 36 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; Колонка: Cellulose SB 5 мк 250x50 мм № 034; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 60%A + 40%B; поток 100.0 мл/мин, УФ @ 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 4.15 мин Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260; Колонка: Cellulose SB 3 мк 100x4,6 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 60%A + 40%B; поток 1.0 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм			

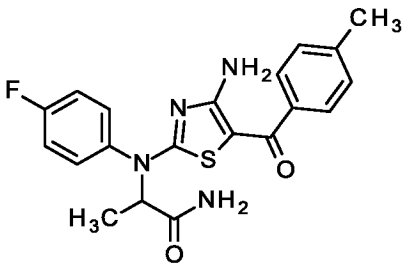
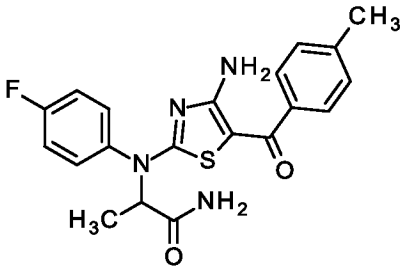
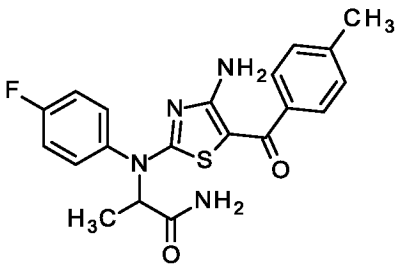
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
58.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 58	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.60 (m, 5 H), 8.04 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 79° c = 11.1 мг/мл в ДМСО выход 41 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 58.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида (2.83 г, 6.57 ммоль, Пример 58) на хиральной колонке приводило к получению 1.18 г (выход 41 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; Колонка: Cellulose SB 5 мк 250x50 мм № 034; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 60%A + 40%B; поток 100.0 мл/мин, УФ @ 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.40 мин Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260; Колонка: Cellulose SB 3 мк 100x4,6 мм; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); изократический режим: 60%A + 40%B; поток 1.0 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм			
59	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 60; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 7.88 - 8.31 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ выход 83 %
59.1 и **59.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид		
59.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.52 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -82° c = 8.2 мг/мл в ДМСО выход 29 %

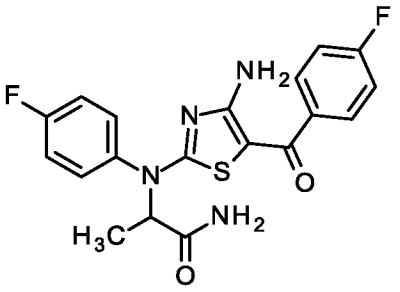
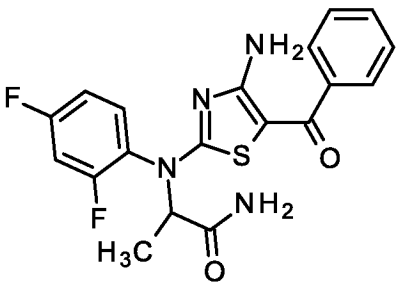
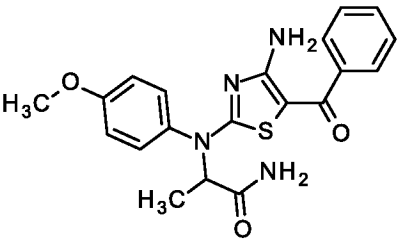
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 59.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (442 мг, 0.98 ммоль, Пример 59) на хиральной колонке приводило к получению 132 мг (выход 29 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.49 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
59.1		С помощью рентгеноструктурного анализа было определено, что соединение Примера 59.1 представляет собой (R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид.	
59.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.52 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 87° c = 7.6 мг/мл в ДМСО выход 15 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 59.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (442 мг, 0.98 ммоль, Пример 59) на хиральной колонке приводило к получению 68 мг (выход 15 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.03 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
60	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)анилино)пропанамид	Промежуточное соединение 83; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.25 Гц, 3 H), 5.09 (q, *J*=7.25 Гц, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 3 H), 7.42 - 7.50 (m, 5 H), 7.54 - 7.57 (m, 3 H), 7.74 - 8.52 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 367.1 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 46 %

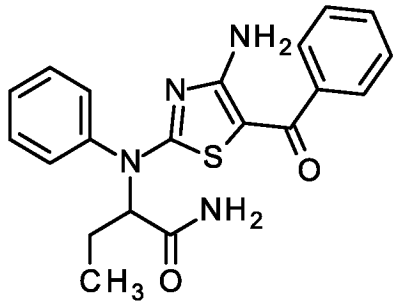
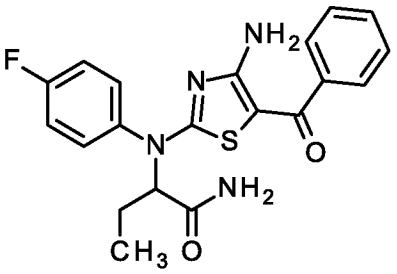
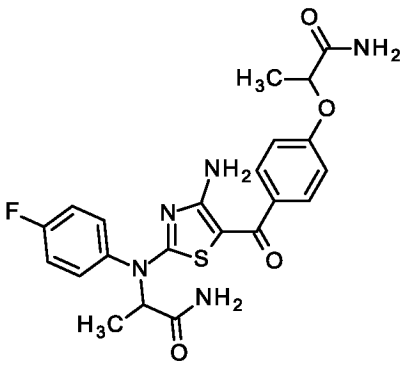
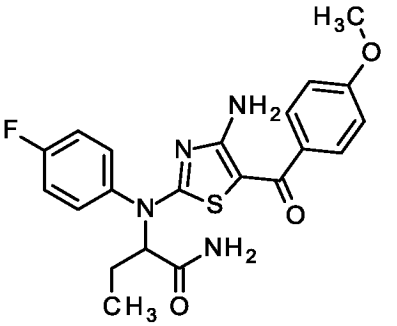
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
61	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 84; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 7.80 - 8.46 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 87 %
61.1 и **61.2**	(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид		
61.1	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 61	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.74, 5.20 Гц, 2 H), 7.80 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.5 $[M+H]^+$ выход 24 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 61.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамида (414 мг, 1.08 ммоль; Пример 61) на хиральной колонке приводило к получению 139 мг (выход 33 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 25%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.10 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4% диэтиламина (99%); изократический режим: 25%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 280 нм			
61.2	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 61	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.74, 5.20 Гц, 2 H), 7.80 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.5 $[M+H]^+$ выход 26 %

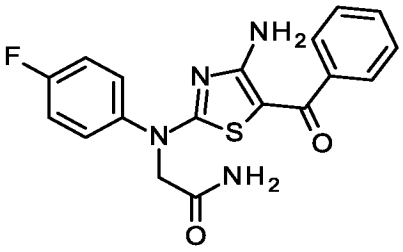
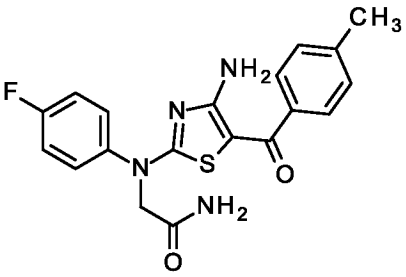
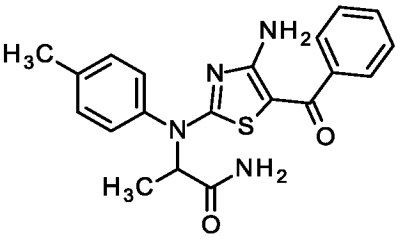
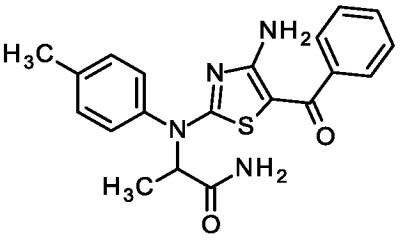
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 61.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамида (414 мг, 1.08 ммоль; Пример 61) на хиральной колонке приводило к получению 103 мг (выход 24 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 25%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.08 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4% диэтиламина (99%); изократический режим: 25%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 280 нм			
61.2		С помощью рентгеноструктурного анализа было определено, что соединение Примера 61.2 представляет собой (R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид.	
62	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 85; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.76 Гц, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.79 - 8.38 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 49 %
62.1 и **62.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
62.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 62	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.76 Гц, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.79 - 8.38 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -142.9° (c = 1.00, хлороформ) выход 45 %

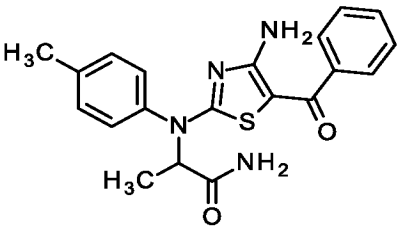
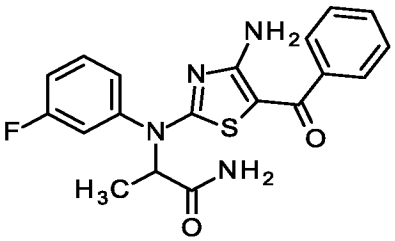
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 62.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (350 мг, 0.80 ммоль; Пример 62) на хиральной колонке приводило к получению 135 мг (выход 45 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.72 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 30%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
62.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 62	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.76 Гц, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.79 - 8.38 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +114.5° (c = 1.00, хлороформ) выход 49 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 62.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (350 мг, 0.80 ммоль; Пример 62) на хиральной колонке приводило к получению 15 мг (выход 49 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.61 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 30%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
62.2		С помощью рентгеноструктурного анализа было определено, что соединение Примера 62.2 представляет собой (R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид.	

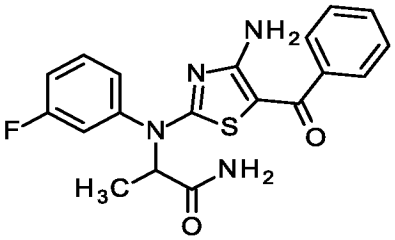
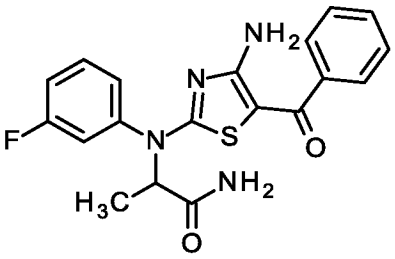
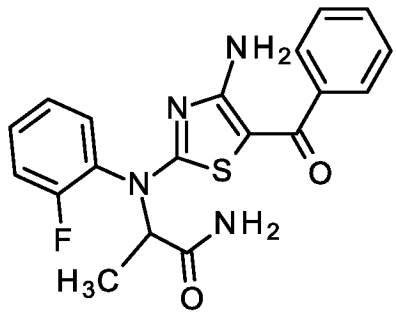
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
63	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 86; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=6.67 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.62, 5.07 Гц, 2 H), 8.10 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 18 %
63.1 и **63.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
63.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 63	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=6.67 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.62, 5.07 Гц, 2 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -159.9° (c = 1.00, хлороформ) выход 13 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 63.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (1.5 г, 3.58 ммоль; Пример 63) на хиральной колонке приводило к получению 660 мг (выход 45 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.46 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
63.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 63	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=6.67 Гц, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.62, 5.07 Гц, 2 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +147.0° (c = 1.00, хлороформ) выход 13 %

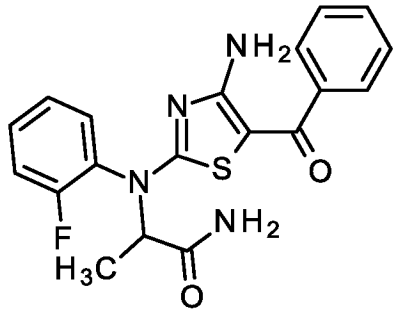
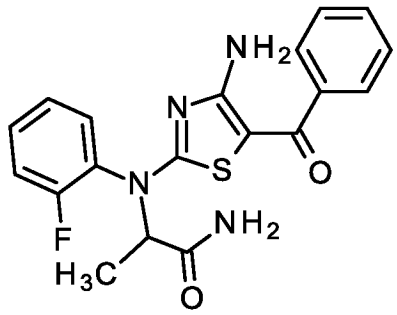
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 63.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (1.5 г, 3.58 ммоль; Пример 63) на хиральной колонке приводило к получению 680 мг (выход 44 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.69 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
64	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 87; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (br q, *J*=6.84 Гц, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 (dd, *J*=8.74, 5.45 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.86 - 8.56 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 7 %
65	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 88; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*): δ м.д. = 1.27 (d, *J*=7.10 Гц, 3 H), 5.23 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 5.39 - 5.48 (m, 1 H), 6.58 - 6.70 (m, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 4 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H) (NH_2 отсутствует). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 29 %
66	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 89; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=6.84 Гц, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.59 Гц, 1 H), 7.00 (d, *J*=9.12 Гц, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.43 - 7.49 (m, 4 H), 7.52 (s, 1 H), 7.65 - 8.49 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 397.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 19 %

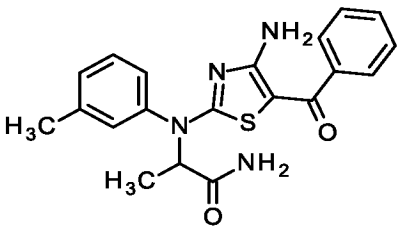
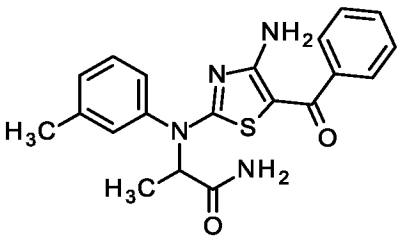
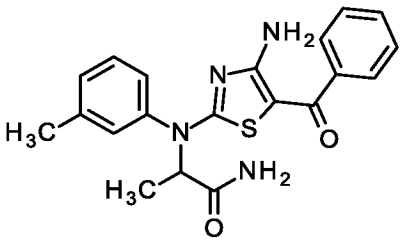
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
67	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоил-1,3-тиазол-2-ил)(фенил)амино]бутанамид	Промежуточное соединение 83; *рац*-2-бромбутанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.84 (t, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 4.87 - 4.95 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 8 H), 7.54 - 7.58 (m, 3 H), 7.78 - 8.48 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 43 %
68	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоил-1,3-тиазол-2-ил)(4-фторфенил)амино]бутанамид	Промежуточное соединение 84; *рац*-2-бромбутанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.84 (t, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 4.85 - 4.92 (m, 1 H), 7.32 (s, 3 H), 7.37 - 7.42 (m, 3 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.12, 5.07 Гц, 2 H), 7.83 - 8.36 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 29 %
69	 2-(N-[4-амино-5-[4-(2-амино-1-метил-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 90; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Гц, 3 H), 4.64 (q, *J*=6.59 Гц, 1 H), 5.05 (q, *J*=6.76 Гц, 1 H), 6.87 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (br s, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 7.78 - 8.35 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472.2 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-8%) выход 28 %
70	 *рац*-2-{[4-амино-5-(4-метоксибензоил)-1,3-тиазол-2-ил](4-фторфенил)амино}бутанамид	Промежуточное соединение 85; *рац*-2-бромбутанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.84 (t, *J*=7.22 Гц, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=9.00, 4.94 Гц, 2 H), 8.11 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 28 %

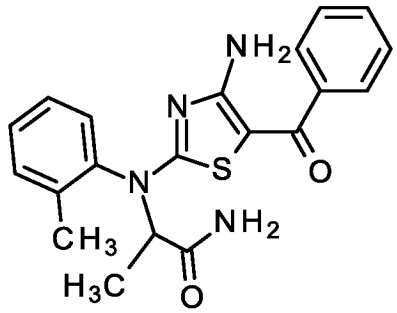
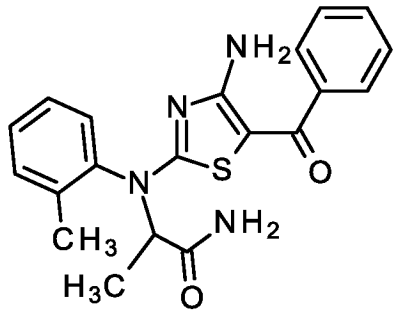
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
71	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)ацетамид	Промежуточное соединение 84; 2-бромацетамид	^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 4.44 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.67 Гц, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 3 H), 7.50 - 7.53 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.83, 5.04 Гц, 2 H), 7.94 - 8.44 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 8 %
72	 2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)ацетамид	Промежуточное соединение 86; 2-бромацетамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 2.30 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 3 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=9.13, 5.07 Гц, 2 H), 7.79 - 8.41 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 6 %
73	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид	Промежуточное соединение 91; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.01 Гц, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.10 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 35 %
73.1 и **73.2**	(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид и (S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид		
73.1	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 73	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.01 Гц, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -173.6° (c = 1.00, хлороформ) выход 35 %

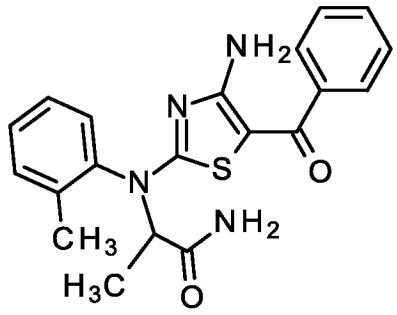
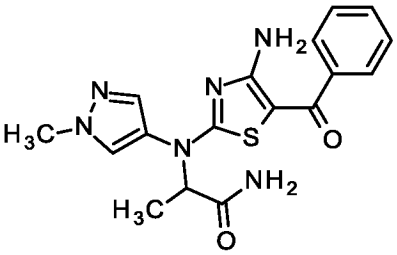
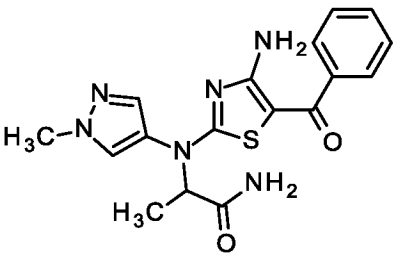
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 73.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамида (440 мг, 1.10 ммоль; Пример 73) на хиральной колонке приводило к получению 160 мг (выход 36 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 25%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.88 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина, изократический режим: 25%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 280 нм			
73.2	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 73	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.01 Гц, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.11 Гц, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +161.4° (c = 1.00, хлороформ) выход 8 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 73.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамида (440 мг, 1.10 ммоль; Пример 73) на хиральной колонке приводило к получению 100 мг (выход 23 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 25%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 4.57 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина, изократический режим: 25%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 280 нм			
74	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 92; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.30, 2.15 Гц, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85 - 8.35 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 15 %
74.1 и **74.2**	(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид		

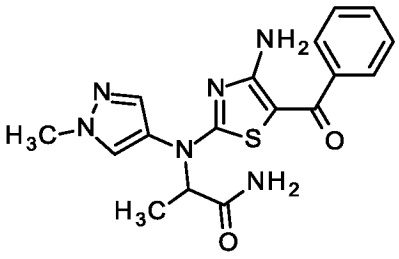
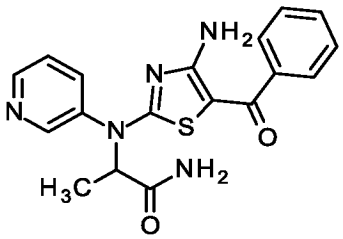
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
74.1	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 74	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.30, 2.15 Гц, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85 - 8.35 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -143.6° (c = 1.00, хлороформ) выход 4 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 74.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамида (260 мг, 0.64 ммоль; Пример 74) на хиральной колонке приводило к получению 65 мг (выход 25 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: гексан; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 5.46 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
74.2	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 74	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.30, 2.15 Гц, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85 - 8.35 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +151.0° (c = 1.00, хлороформ) выход 4 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 74.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамида (260 мг, 0.64 ммоль; Пример 74) на хиральной колонке приводило к получению 65 мг (выход 25 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: гексан; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 6.76 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
75	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 93; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.22 (d, *J*=7.31 Гц, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.87 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 (td, *J*=7.63, 1.27 Гц, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.77 (td, *J*=7.95, 1.59 Гц, 1 H), 7.92 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 385.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 52 %

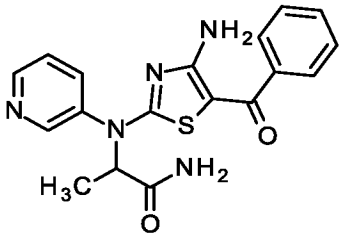
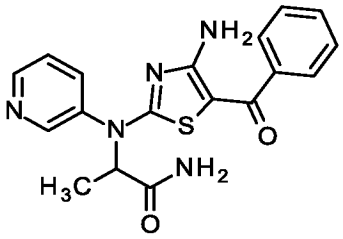
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
75.1 и **75.2**	(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид		
75.1	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 75	^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.22 (d, *J*=7.31 Гц, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.87 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 (td, *J*=7.63, 1.27 Гц, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.77 (td, *J*=7.95, 1.59 Гц, 1 H), 7.92 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -116.9° (c = 1.00, хлороформ) выход 13 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 75.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамида (560 мг, 1.38 ммоль; Пример 75) на хиральной колонке приводило к получению 135 мг (выход 24 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.50 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
75.2	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 75	^{1}H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.22 (d, *J*=7.31 Гц, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.87 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 (td, *J*=7.63, 1.27 Гц, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.77 (td, *J*=7.95, 1.59 Гц, 1 H), 7.92 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +109.3° (c = 1.00, хлороформ) выход 15 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 75.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамида (560 мг, 1.38 ммоль; Пример 75) на хиральной колонке приводило к получению 165 мг (выход 31 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 4.39 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			

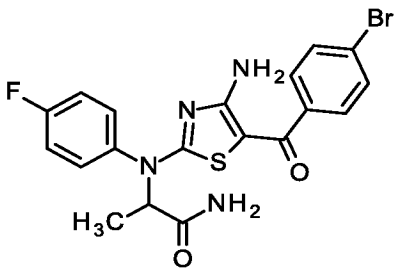
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
76	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид	Промежуточное соединение 72; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 6 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 - 8.47 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 71 %
76.1 и **76.2**	(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид и (S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид		
76.1	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 76	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 6 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 - 8.47 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +177.3° (c = 1.00, хлороформ) выход 31 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 76.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамида (1170 мг, 3.00 ммоль; Пример 76) на хиральной колонке приводило к получению 525 мг (выход 44 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 6.56 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
76.2	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 76	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Гц, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 6 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 - 8.47 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +177.3° (c = 1.00, хлороформ) выход 34 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 76.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамида (1170 мг, 3.00 ммоль; Пример 76) на хиральной колонке приводило к получению 525 мг (выход 45 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 8.91 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
77	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид	Промежуточное соединение 73; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.97 - 1.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 6 H), 7.46 (br d, *J*=5.32 Гц, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 8.48 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 381.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 56 %
77.1 и **77.2**	(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид и (S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид		
77.1	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 77	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.97 - 1.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 6 H), 7.46 (br d, *J*=5.32 Гц, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 8.48 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +166.1° (c = 1.00, хлороформ) выход 23 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 77.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамида (1010 мг, 2.52 ммоль; Пример 77) на хиральной колонке приводило к получению 420 мг (выход 42 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: Chiralpak IG 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 7.09 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: Chiralpak IG 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
77.2	 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 77	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 0.97 - 1.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 6 H), 7.46 (br d, *J*=5.32 Гц, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 8.48 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -152.0° (c = 1.00, хлороформ) выход 23 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 77.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамида (1010 мг, 2.52 ммоль; Пример 77) на хиральной колонке приводило к получению 420 мг (выход 42 %) 2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: Chiralpak IG 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 10.30 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: Chiralpak IG 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 85%A+15%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
78	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 94; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 - 5.18 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.80 - 8.48 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371.3 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 17 %
78.1 и **78.2**	(R)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид и (S)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид		
78.1	 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид (энантиомер 1)	Пример 78	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 - 5.18 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.80 - 8.48 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -82.8° (c = 1.00, хлороформ) выход 6 %

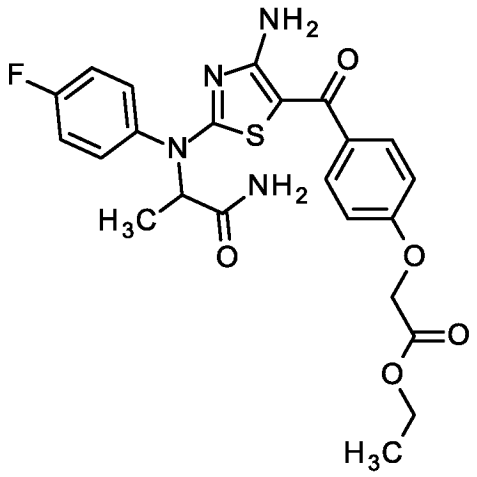
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 78.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамида (240 мг, 0.64 ммоль; Пример 78) на хиральной колонке приводило к получению 89 мг (выход 36 %) 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 40%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.77 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 40%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
78.2	 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид (энантиомер 2)	Пример 78	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 - 5.18 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.80 - 8.48 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +72.6° (c = 1.00, хлороформ) выход 6 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 78.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамида (240 мг, 0.64 ммоль; Пример 78) на хиральной колонке приводило к получению 80 мг (выход 33 %) 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 40%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.66 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 40%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
79	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 95; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J*=8.11, 4.82 Гц, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 8.44 (m, 2 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.63 (dd, *J*=4.56, 1.52 Гц, 1 H), 8.74 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 368.5 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 10 %
79.1 и **79.2**	(R)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид и (S)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид		

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
79.1	 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид (энантиомер 1)	Пример 79	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J*=8.11, 4.82 Гц, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 8.44 (m, 2 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.63 (dd, *J*=4.56, 1.52 Гц, 1 H), 8.74 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -119.3° (c = 1.00, хлороформ) выход 3 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 79.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамида (200 мг, 0.52 ммоль; Пример 79) на хиральной колонке приводило к получению 50 мг (выход 25 %) 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.15 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
79.2	 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид (энантиомер 2)	Пример 79	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J*=8.11, 4.82 Гц, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 8.44 (m, 2 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.63 (dd, *J*=4.56, 1.52 Гц, 1 H), 8.74 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +138.1° (c = 1.00, хлороформ) выход 3 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 79.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамида (200 мг, 0.52 ммоль; Пример 79) на хиральной колонке приводило к получению 50 мг (выход 25 %) 2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.15 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
80	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бромбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 96; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.25 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 5 H), 7.82 - 8.54 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.4 $[M+H]^+$ препаративная флэш-хроматография (метод Z, 0-3%) выход 19 %

Пример 81

рац-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетат



Этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетат (18.54 г, 44.6 ммоль; Промежуточное соединение 80) растворяли в N,N-диметилформамиде (493 мл) с последующим добавлением карбоната калия (30.84 г, 223.1 ммоль) и *рац*-2-бромпропанамида (8.14 г, 53.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и соляным раствором. После этого органический слой фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. К остатку добавляли воду, и полученную в результате суспензию сушили путем лиофилизации с получением 6.16 г (выход 27 %) *рац*-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-ацетата.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.86 Гц, 3 H), 1.18 (t, *J*=6.84 Гц, 3 H), 4.15 (q, *J*=7.10 Гц, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 5.06 (q, *J*=6.25 Гц, 1 H), 6.91 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.15 (br s, 2 H).

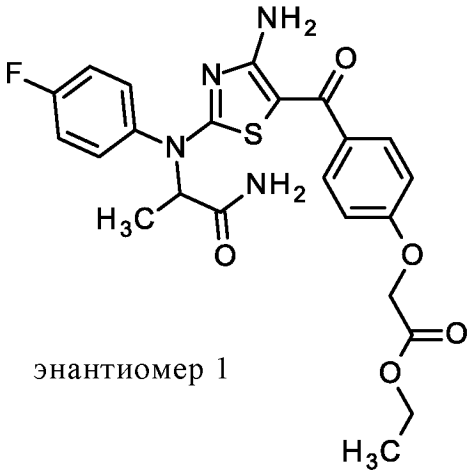
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487.5 $[M+H]^+$

Пример 81 1 и 81.2:

(R)-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетат и (S)-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетат

Пример 81.1

этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетат (энантиомер 1)



энантиомер 1

ВЭЖХ разделение *рац*-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетата (6.16 г, 12.66 ммоль; Пример 81) на хиральной колонке приводило к получению 2.50 г (выход 39 %) этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетата, энантиомера 1.

Препаративная хиральная ВЭЖХ

Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; колонка: Amylose SB 5 мк 250x50 мм № 34; элюент A: гексан; элюент B:

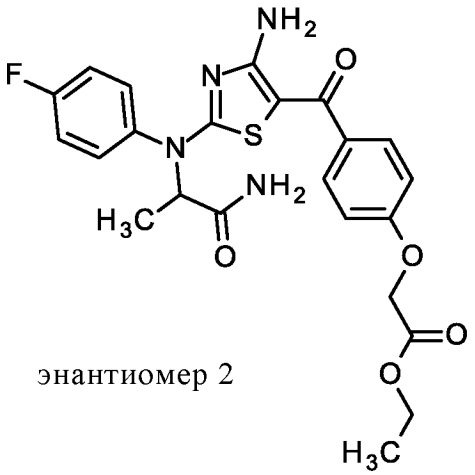
этанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток 150.0 мл/мин; УФ @ 254 нм

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 7.31 мин

Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260; колонка: Amylose SB 3 мк 100x4, 6 мм; элюент A: гексан; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток 1.4 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм

Пример 81.2

этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетат (энантиомер 2)



энантиомер 2

ВЭЖХ разделение *рац*-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетата (6.16 г, 12.66 ммоль; Пример 81) на хиральной колонке приводило к получению 2.60 г (выход 40 %) этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетата, энантиомера 2.

Препаративная хиральная ВЭЖХ

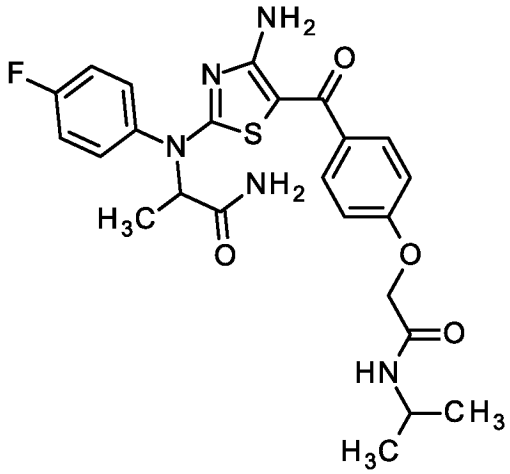
Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600; колонка: Amylose SB 5 мк 250x50 мм № 34; элюент A: гексан; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток 150.0 мл/мин; УФ @ 254 нм

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 10.17 мин

Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260; колонка: Amylose SB 3 мк 100x4, 6 мм; элюент A: гексан; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A + 30%B; поток 1.4 мл/мин; температура: 25 °C; ДМД 254 нм

Пример 82

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид



Рац-2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиуксусную кислоту (12 мг, 26 мкмоль, промежуточное соединение 100) и изопропиламин (3 мг, 51 мкмоль) растворяли в диметилформамиде (0.4 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (13 мг, 102 мкмоль), 4-диметиламинопиридин (0.2 мг, 1 мкмоль) и HATU (19 мг, 51 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч.

Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) с получением 6 мг (выход 42 %) указанного в заголовке соединения.

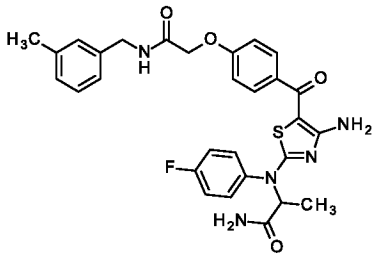
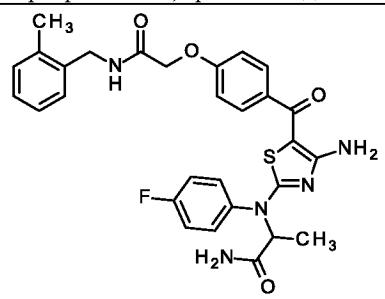
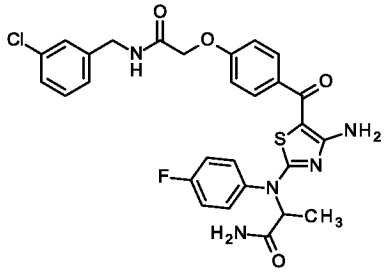
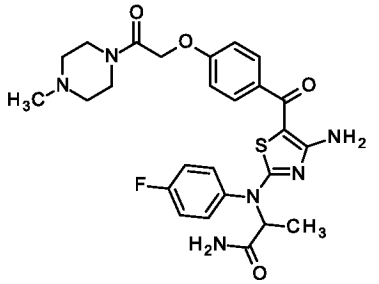
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.04 - 1.07 (m, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.86 - 3.97 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=6.34 Гц, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.88 (br d, *J*=7.86 Гц, 1 H), 8.13 (br s, 2 H).

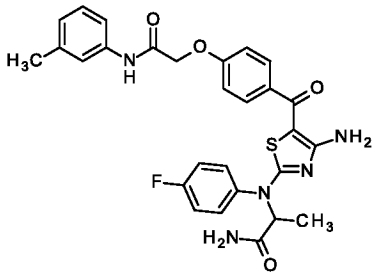
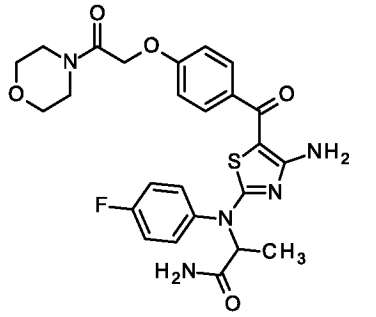
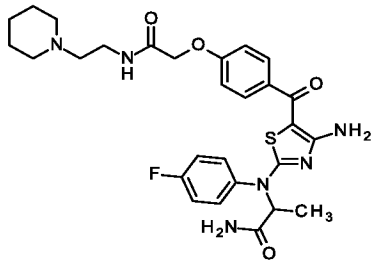
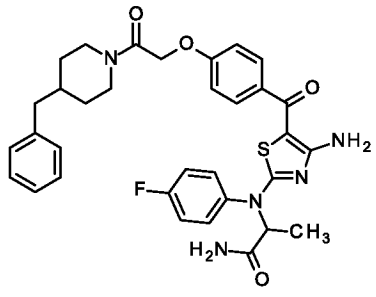
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500.6 $[M+H]^+$

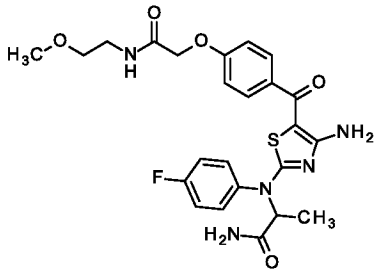
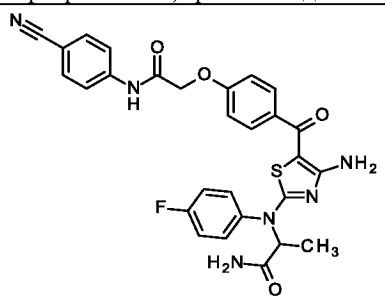
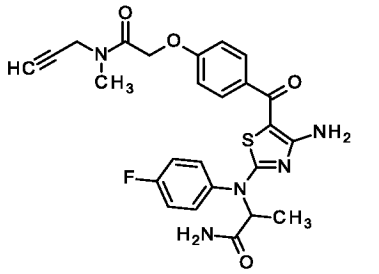
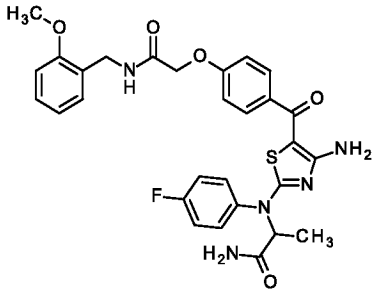
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 7 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 82.

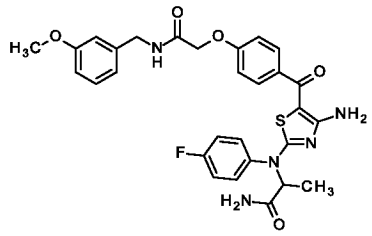
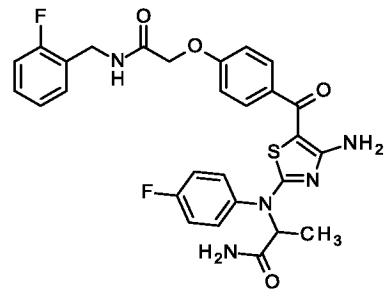
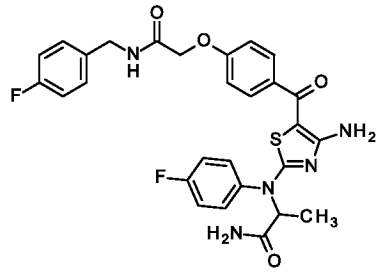
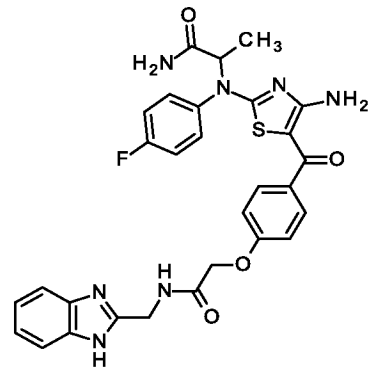
Сырой продукт, полученный при фильтровании реакционной смеси, очищали с помощью метода F (приведен индивидуальный градиент, зависящий от времени удержания в аналитической ВЭЖХ).

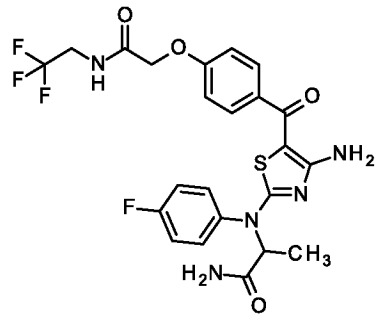
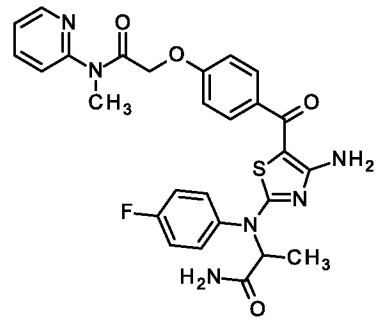
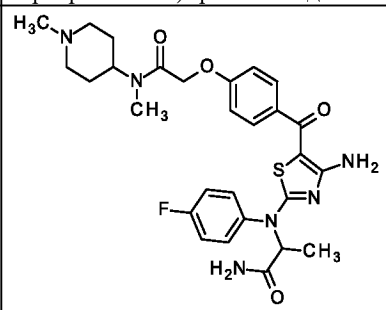
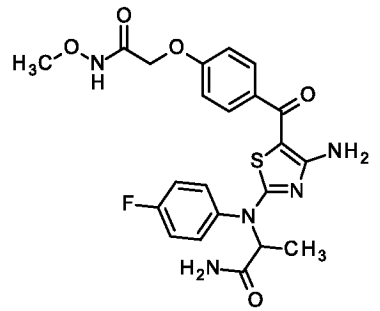
Таблица 7: Примеры 83 – 141

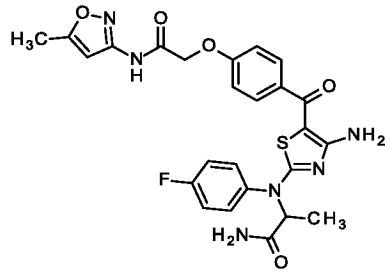
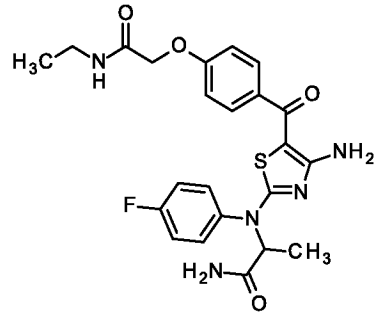
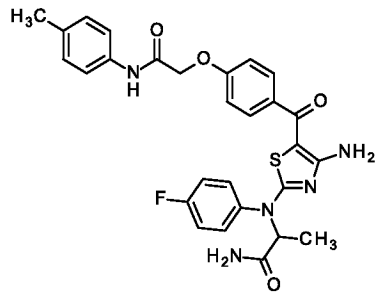
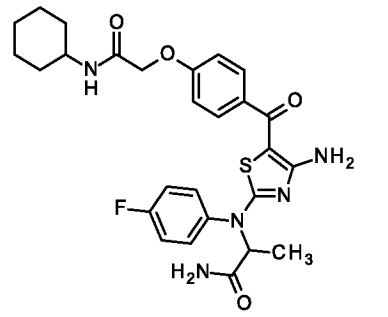
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
83	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(*м*-толилметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(3-метилфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.2 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 11 %
84	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(*о*-толилметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(2-метилфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 11 %
85	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(3-хлорфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(3-хлорфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 582.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 10 %
86	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-метилпиперазин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 541.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 12 %

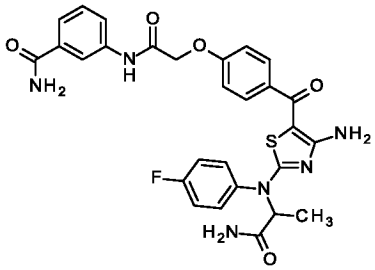
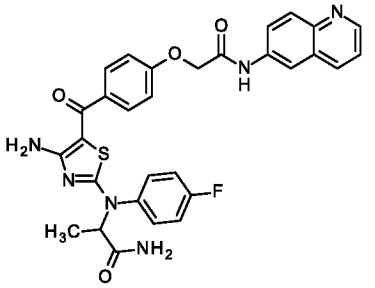
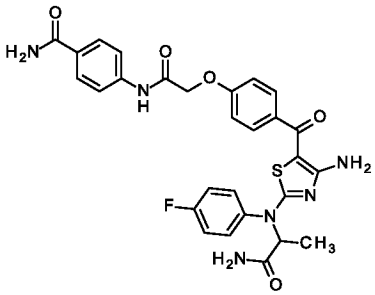
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
87	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(3-метиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, *м*-толуидин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 548.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_40-70% B выход 12 %
88	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(2-морфолино-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, морфолин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 528.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 13 %
89	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-[2-(1-пиперидил)этиламино]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 2-(пиперидин-1-ил)этанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 569.2 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 5 %
90	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-бензил-1-пиперидил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 4-бензилпиперидин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 616.2 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_45-75% B выход 5 %

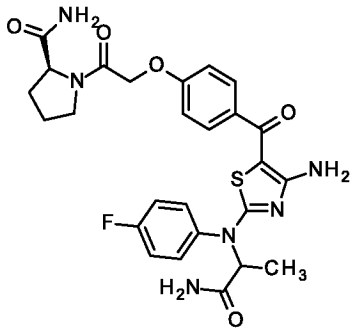
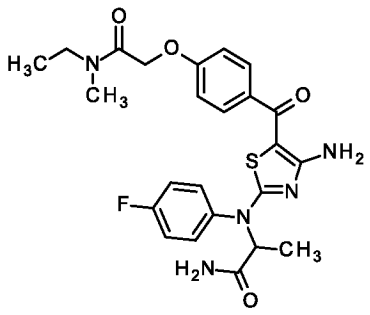
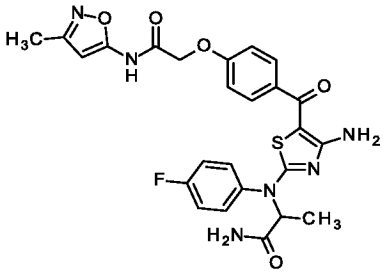
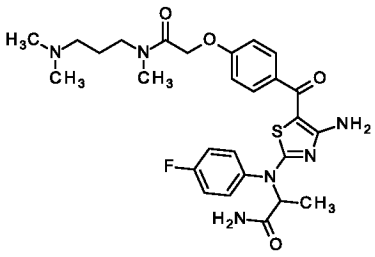
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
91	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(2-метоксиэтиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 2-метоксиэтанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 516.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 5 %
92	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-цианоанилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 4-аминобензонитрил	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 559.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 9 %
93	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(проп-2-инил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-метилпроп-2-ин-1-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 9 %
94	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(2-метоксифенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(2-метоксифенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 578.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 13 %

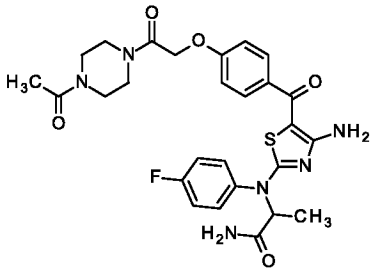
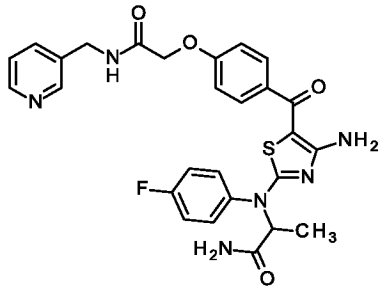
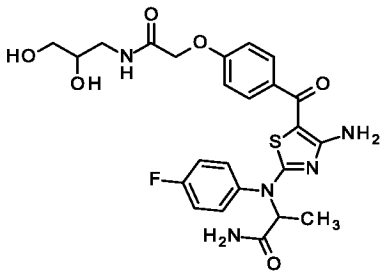
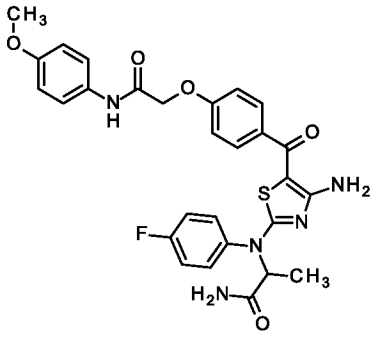
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
95	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(3-метоксифенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(3-метоксифенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 578.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 10 %
96	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(2-фторфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(2-фторфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 566.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 10 %
97	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(4-фторфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(4-фторфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 566.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 13 %
98	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(1H-бензимидазол-2-илметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(1H-бензимидазол-2-ил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 588.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 7 %

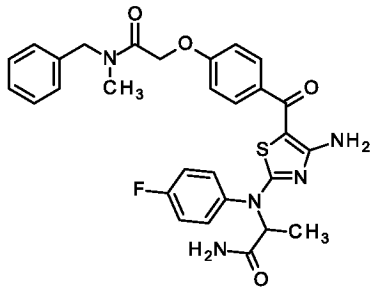
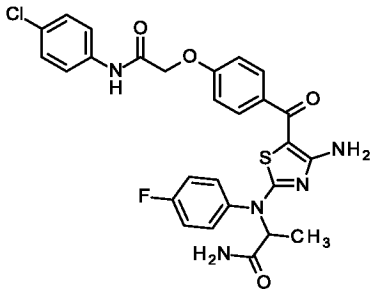
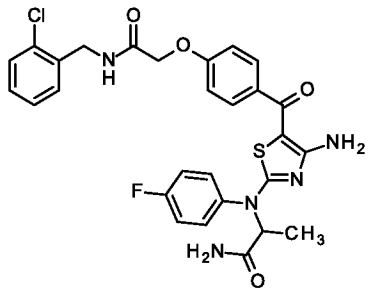
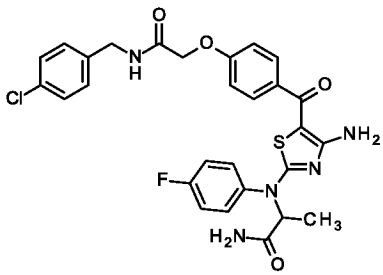
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
99	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 2,2,2-трифторэтанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 540.0 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 21 %
100	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(2-пиридил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-метилпиридин-2-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 549.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 9 %
101	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил-(1-метил-4-пиперидил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N,1-диметилпиперидин-4-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.94 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 569.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 23 %
102	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метоксиамино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, O-метилгидроксиламин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 488.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 22 %

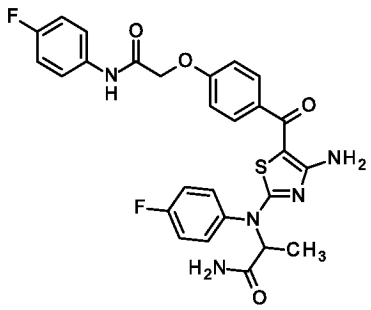
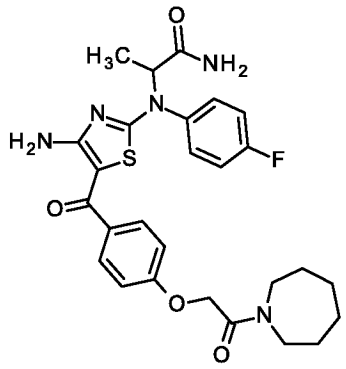
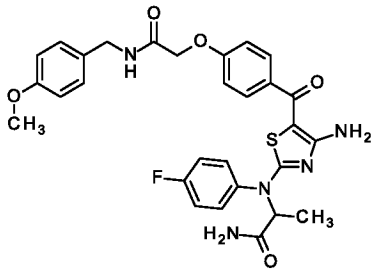
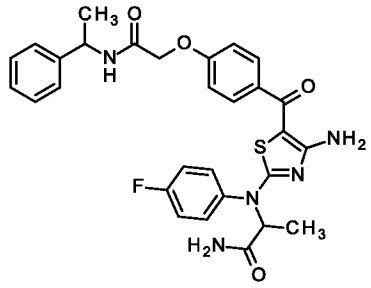
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
103	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 5-метил-1,2-оксазол-3-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 539.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 7 %
104	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(этиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, этанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.0 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 33 %
105	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, *п*-толуидин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 548.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_40-70% B выход 37 %
106	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(циклогексиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, циклогексанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 11 %

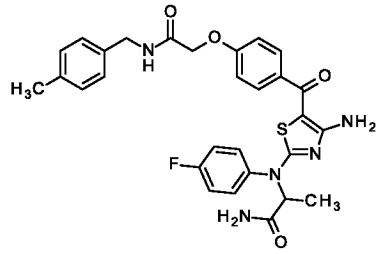
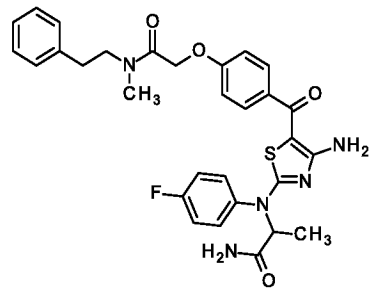
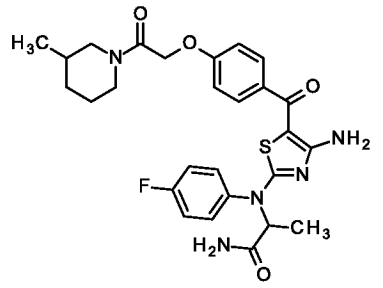
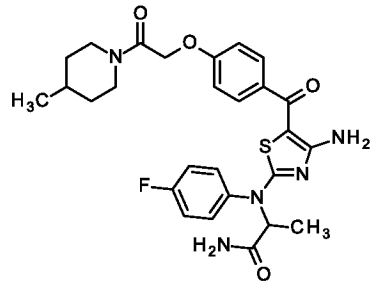
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
107	 *рац*-3-[[2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]амино]бензамид	Промежуточное соединение 100, 3-аминобензамид	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 577.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 20 %
108	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(6-хинолиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, хинолин-6-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 585.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 30 %
109	 *рац*-4-[[2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]амино]бензамид	Промежуточное соединение 100, 4-аминобензамид	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 577.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 7 %

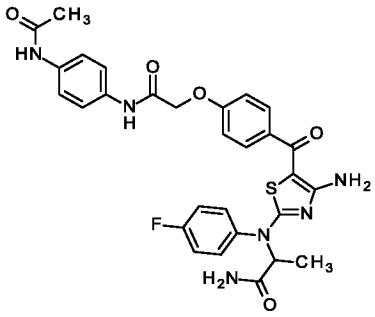
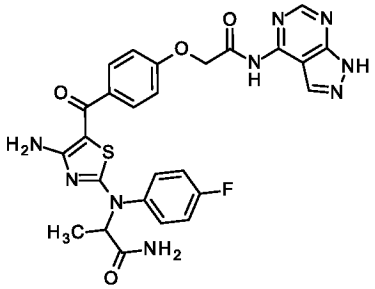
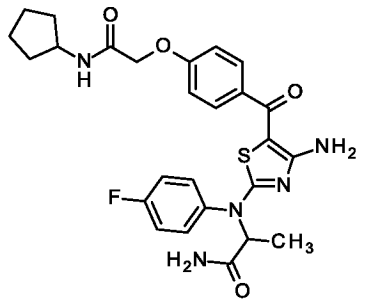
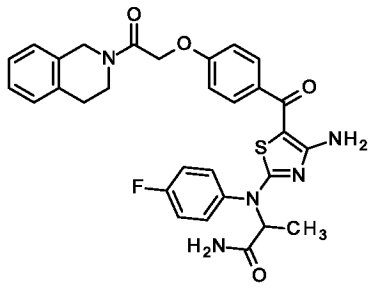
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
110	 (2S)-1-[2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-(1RS)-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиацетил]пирролидин-2-карбоксамид (смесь двух диастереомеров)	Промежуточное соединение 100, L-пролинамид	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 555.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_15-45% B выход 15 %
111	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[этил(метил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-метилэтанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 23 %
112	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(3-метилизоксазол-5-ил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 3-метил-1,2-оксазол-5-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 539.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_10-40% B выход 4 %
113	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[3-(диметиламино)пропилметиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N,N,N'-триметилпропан-1,3-диамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 557.2 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 12 %

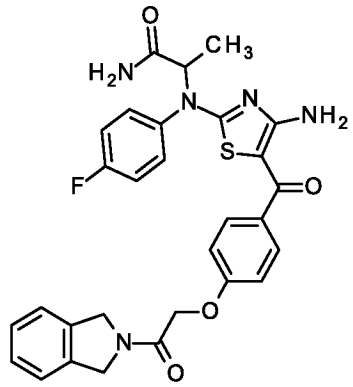
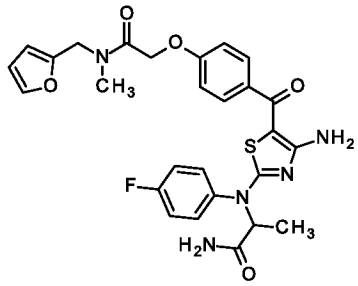
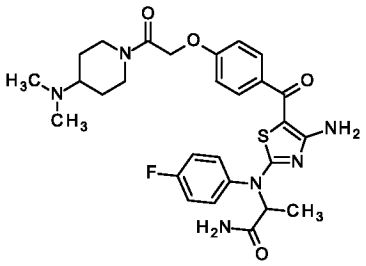
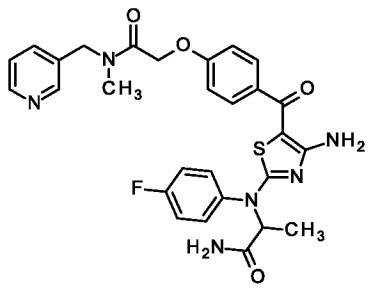
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
114	 *рац*-2-(N-[5-[4-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(пиперазин-1-ил)этанон	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.84 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 569.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_15-45% B выход 14 %
115	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(3-пиридилметиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(пиридин-3-ил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 549.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_20-50% B выход 4 %
116	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(2,3-дигидроксипропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 100, *рац*-3-аминопропан-1,2-диол	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 532.0 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_10-40% B выход 12 %
117	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метоксианилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 4-метоксианилин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 564.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 21 %

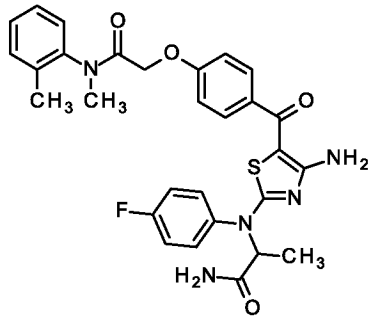
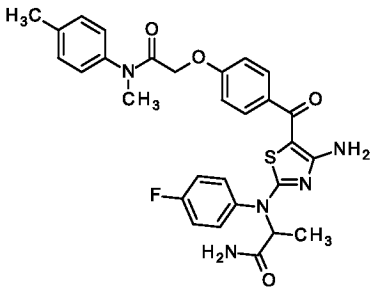
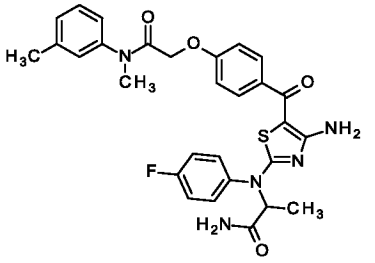
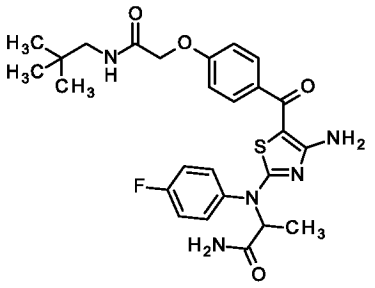
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
118	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[бензил(метил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-метил-1-фенилметанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 14 %
119	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-хлоранилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 4-хлоранилин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 568.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_40-70% B выход 22 %
120	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(2-хлорфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(2-хлорфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 582.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 12 %
121	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(4-хлорфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(4-хлорфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 582.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 15 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
122	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-фторанилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 4-фторанилин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 552.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 24 %
123	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(азепан-1-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, азепан	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 6 %
124	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(4-метоксифенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(4-метоксифенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 578.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 8 %
125	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(1-фенилэтиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 100, *рац*-1-фенилэтанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 9 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
126	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(*n*-толилметиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(4-метилфенил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 13 %
127	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(2-фенилэтил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-метил-2-фенилэтанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 576.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 23 %
128	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(3-метил-1-пиперидил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 100, *рац*-3-метилпиперидин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 4 %
129	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метил-1-пиперидил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 4-метилпиперидин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 5 %

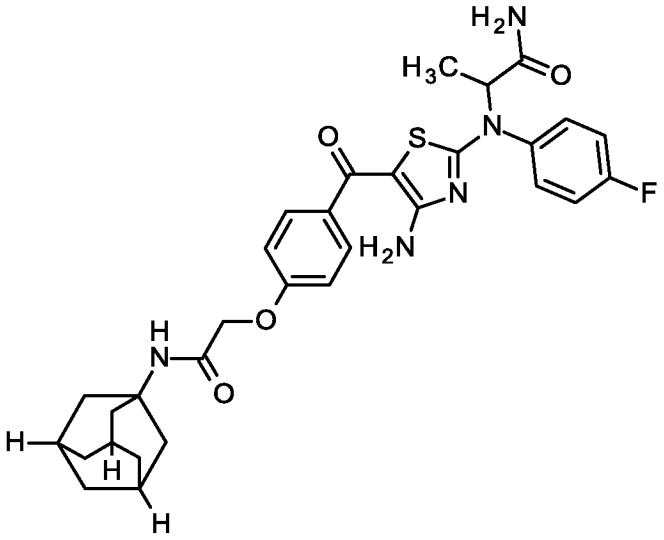
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
130	 *рац*-2-(N-[5-[4-[2-(4-ацетамидоанилино)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-(4-аминофенил)ацетамид	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 591.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 25 %
131	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.80 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 576.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_10-40% B выход 7 %
132	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(циклопентиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, циклопентанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 526.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 8 %
133	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 574.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 8 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
134	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(2-изоиндолин-2-ил-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, изоиндолин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 560.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 6 %
135	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[2-фурилметил(метил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 1-(2-фурил)-N-метилметанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 552.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 12 %
136	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[4-(диметиламино)-1-пиперидил]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N,N-диметилпиперидин-4-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 569.2 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 13 %
137	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(3-пиридилметил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N-метил-1-(пиридин-3-ил)метанамин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 563.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_25-55% B выход 24 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
138	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(N,2-диметиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N,2-диметиланилин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_35-65% B выход 13 %
139	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(N,4-диметиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N,4-диметиланилин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_40-70% B выход 26 %
140	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(N,3-диметиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, N,3-диметиланилин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_40-70% B выход 31 %
141	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(2,2-диметилпропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 100, 2,2-диметилпропан-1-амин	ЖХ-МС (метод 3) Rt = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 528.1 $[M+H]^+$ Метод F: Prep_30-60% B выход 4 %

Пример 142

2-(N-[5-[4-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер)



2-[4-[4-Амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]уксусную кислоту (энантиомер 2) (30 мг, 65 мкмоль; Промежуточное соединение 100.2) и адамантан-1-амин (20 мг, 131 мкмоль) растворяли в диметилформамиде (0.5 мл). Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (25 мг, 196 мкмоль), 4-диметиламинопиридин (0.4 мг, 3 мкмоль) и HATU (50 мг, 131 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т.

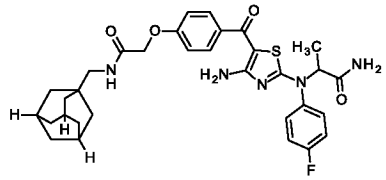
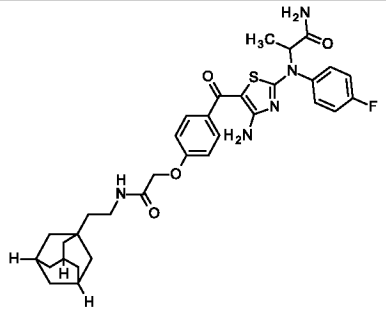
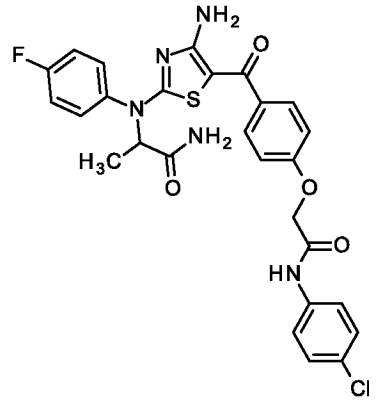
Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод E, основный) с получением 12 мг (выход 29 %) указанного в заголовке соединения.

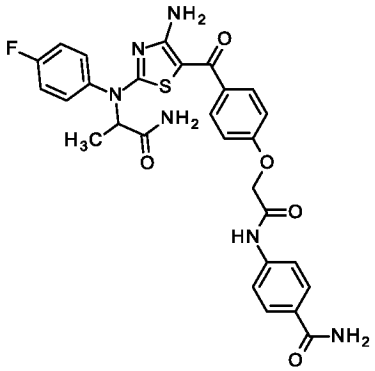
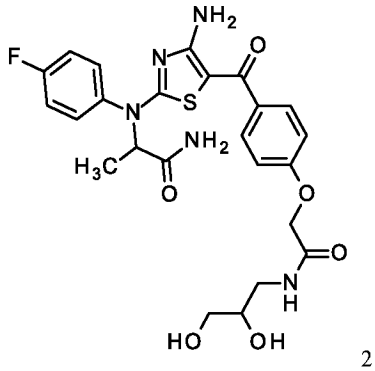
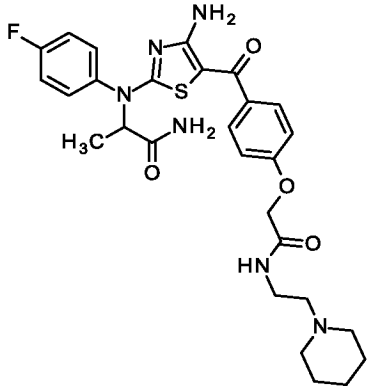
^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 1.59 - 1.63 (m, 6 H), 1.92 (d, *J*=2.53 Гц, 6 H), 2.00 (br d, *J*=1.77 Гц, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 6.89 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 3 H), 7.46 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 8.11 (br s, 2 H).

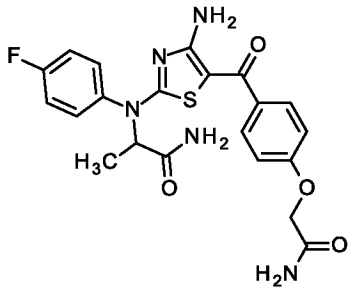
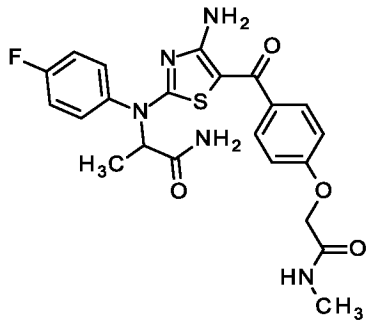
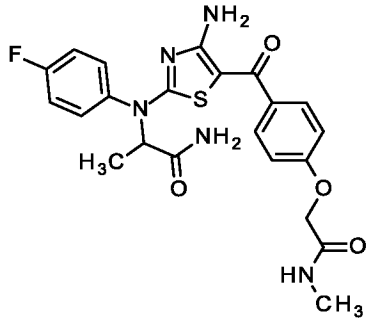
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 592.5 $[M+H]^+$

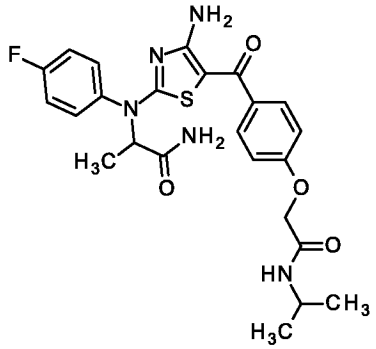
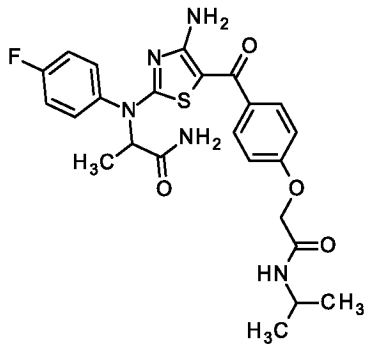
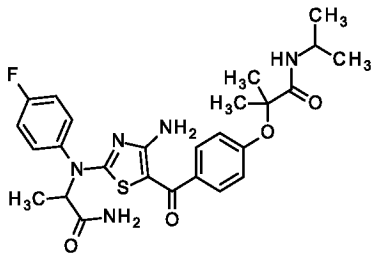
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 8 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 142.

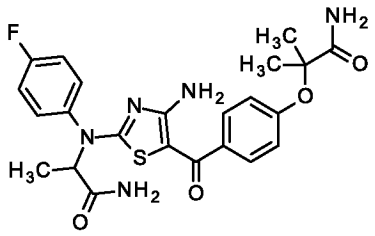
Таблица 8: Примеры 143 – 155

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
143	 2-(N-[5-[4-[2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер)	Промежуточное соединение 100.2; 1-адамантилметанамин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.31 (d, *J*=2.03 Гц, 6 H), 1.44 - 1.48 (m, 3 H), 1.55 - 1.61 (m, 3 H), 1.80 (br s, 3 H), 2.78 (d, *J*=6.59 Гц, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 4.82 Гц, 2 H), 7.82 (t, *J*=6.21 Гц, 1 H), 8.19 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 606.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод E, основный) выход 41 %
144	 2-(N-[5-[4-[2-[2-(1-адамантил)этиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер)	Промежуточное соединение 100.2; 2-(1-адамантил)этанамин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.13 - 1.17 (m, 3 H), 1.17 - 1.24 (m, 2 H), 1.44 (d, *J*=2.03 Гц, 6 H), 1.55 - 1.61 (m, 3 H), 1.62 - 1.68 (m, 3 H), 1.87 - 1.91 (m, 3 H), 3.07 - 3.15 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.30 (br s, 2 H), 7.97 (t, *J*=5.83 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.40 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 620.6 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод E, основный)
145	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-хлоранилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер)	Промежуточное соединение 100.2; 4-хлоранилин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.73 (s, 2 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.49 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 4 H), 8.08 (br s, 2 H), 10.24 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 568.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 59 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
146	 4-[[2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]амино]бензамид (отдельный стереоизомер)	Промежуточное соединение 100.2; 4-аминобензамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 5.01 - 5.09 (m, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 (br s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.49 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 7.68 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.84 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.87 - 7.90 (m, 1 H), 8.10 (br s, 2 H), 10.31 (s, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 577.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 48 %
147	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-((2RS),3-дигидроксипропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь двух диастереомеров)	Промежуточное соединение 100.2; *рац*-3-аминопропан-1,2-диол	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 4 H), 3.48 - 3.56 (m, 2 H), 4.49 - 4.53 (m, 2 H), 4.55 - 4.60 (m, 1 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 5.05 (br d, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.78 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 532.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод B, основный) выход 54 %
148	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-[2-(1-пиперидил)этиламино]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер)	Промежуточное соединение 100.2; 2-(пиперидин-1-ил)этанамин (соль с хлороводородом)	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 1.28 - 1.46 (m, 7 H), 2.22 - 2.30 (m, 6 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 - 4.56 (m, 2 H), 4.96 - 5.19 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.87 (t, *J*=5.32 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 569.5 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 54 %

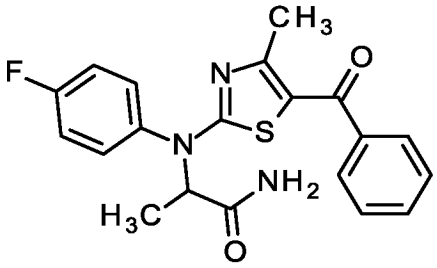
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
149	 2-(N-[4-амино-5-[4-(2-амино-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер)	Промежуточное соединение 100.2; аммиак в диоксане	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=6.84 Гц, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.07 (br s, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 458.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод B, основный) выход 60 %
150 и **151**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
150	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Промежуточное соединение 100.1; метанамин в тетрагидрофуране 2.0M	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.63 (d, *J*=4.82 Гц, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=6.00 Гц, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.15 (br s, 2 H), 8.00 - 8.04 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 64 %
151	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Промежуточное соединение 100.2; метанамин в тетрагидрофуране 2.0M	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.63 (d, *J*=4.82 Гц, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.07 (br s, 2 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 29 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
152 и 153	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
152	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Промежуточное соединение 100.1; пропан-2-амин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.04 - 1.08 (m, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 5.05 (br q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 8.08 (br s, 2 H), 7.87 (br d, *J*=8.11 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 75 %
153	 2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Промежуточное соединение 100.2; пропан-2-амин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.06 (d, *J*=6.59 Гц, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=7.86 Гц, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Гц, 2 H), 8.06 (br s, 2 H), 7.87 (br d, *J*=7.86 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 72 %
154	 *рац*-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-N-изопропил-2-метилпропанамид	Промежуточное соединение 82; пропан-2-амин	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. = 0.94 (d, *J*=6.59 Гц, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.43 (s, 6 H), 3.83 - 3.96 (m, 1 H), 4.99 - 5.11 (m, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.74, 5.20 Гц, 2 H), 7.75 (d, *J*=8.11 Гц, 1 H), 7.80 - 8.50 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 528.4 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) выход 23 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
155	 *рац*-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-2-метилпропанамид	Промежуточное соединение 82; аммиак	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.43 (s, 6 H), 4.99 - 5.11 (m, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (br d, *J*=7.86 Гц, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.50 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.74, 5.20 Гц, 2 H), 7.82 - 8.34 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.3 $[M+H]^+$ ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) выход 42 %

Пример 156

рац-2-(N-(5-бензоил-4-метилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид



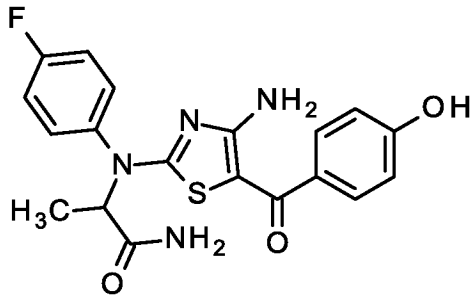
[2-(4-Фторанилино)-4-метилтиазол-5-ил]-фенилметанон (40 мг, 0.13 ммоль; Промежуточное соединение 81) растворяли в N,N-диметилформамиде (1.4 мл) с последующим добавлением карбоната калия (177 мг, 1.28 ммоль) и *рац*-2-бромпропанамида (97 мг, 0.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод D, основный) с получением 24 мг (выход 48 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.24 - 2.27 (m, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.67 (dd, *J*=9.13, 5.07 Гц, 2 H).

ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 384.4 $[M+H]^+$

Пример 157

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид



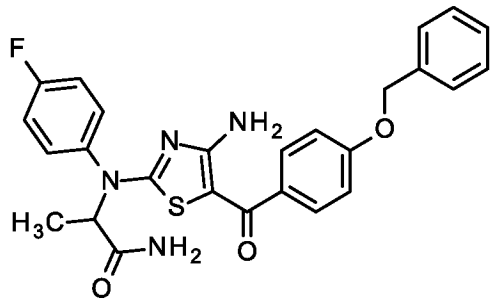
Рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (100 мг, 204 мкмоль, Пример 158) растворяли в этаноле (2.5 мл). В атмосфере азота добавляли палладий на угле (325 мг, чистота 10 %, 306 мкмоль; CAS-RN 7440-05-3), и затем азот откачивали и заменяли его водородом. Смесь перемешивали в течение 3.5 ч при к.т. в атмосфере водорода. Добавляли дополнительное количество палладия на угле (100 мкмоль), и смесь перемешивали в течение еще 3 ч при к.т. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод B, основный) с получением 27 мг (выход 31 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.69 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401.2 $[M+H]^+$

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.08 (s, 1 H), 5.01 - 5.09 (m, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.37 - 7.41 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 4.94 Гц, 2 H), 7.76 - 8.21 (m, 2 H), 9.90 (br s, 1 H).

Пример 158

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид



[4-Амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил][4-(бензилокси)фенил]метанон (610 мг, 1.45 ммоль, Промежуточное соединение 77) суспендировали в ДМФА (10 мл), добавляли *рац*-2-бромпропанамид (265 мг, 1.75 ммоль) и карбонат калия (301 мг, 2.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3.5 ч при к.т. Добавляли дополнительные количества *рац*-2-бромпропанамида (265 мг, 1.75 ммоль) и карбоната калия (301 мг, 2.18 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Смесь обрабатывали водой и перемешивали в течение 30 мин. Полученный в результате осадок выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 641 мг (чистота 98 %, выход 88 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*): δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.00 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.31 - 7.45 (m, 7 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.78 - 8.38 (m, 2 H).

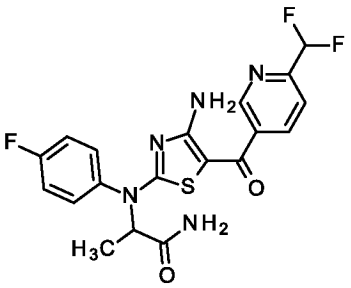
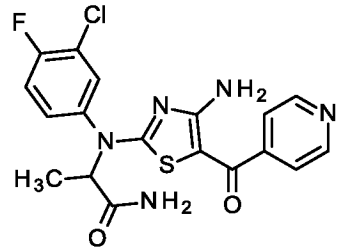
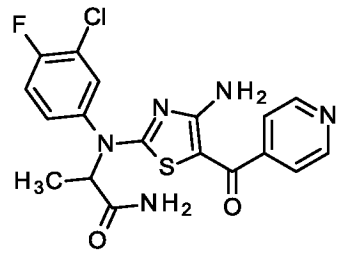
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491.3 $[M+H]^+$

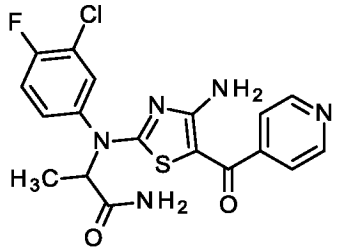
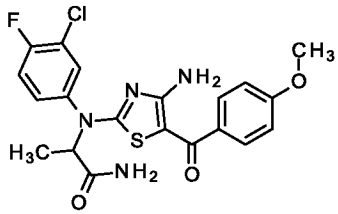
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 9 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 1.

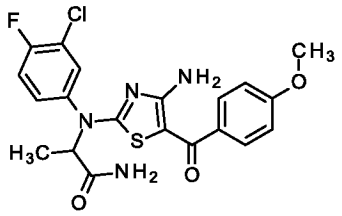
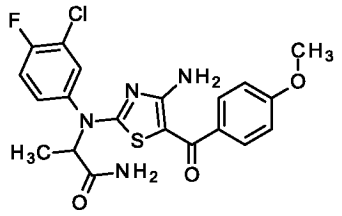
После осаждения, экстрагирования или фильтрования реакционной смеси, сырой продукт при необходимости очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности).

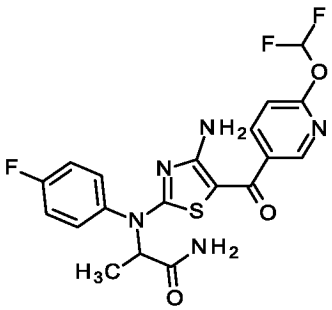
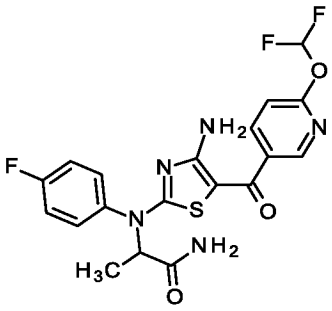
Энантиомеры получали путем разделения их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ, используя указанные условия касательно колонки и растворителя.

Таблица 9: Примеры 159 - 256

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
159	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 101; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.04 – 5.08 (m, 1 H), 6.94 (t, *J*=60 Гц, 1 H), 7.29 – 7.33 (m, 3 H), 7.60 -7.65 (m, 3 H), 7.72 (d, *J*=8.11 Гц, 1 H), 8.04 (dd, *J*=7.98, 2.15 Гц, 1 H), 8.30 8.34 (m, 2 H), 8.76 (d, *J*=1.52 Гц, 1 H). ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 436.4 $[M+H]^+$ выход 48 %
160	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 102; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 – 7.44 (m, 2 H), 7.55 – 7.58 (m, 1 H), 7.63 – 7.67 (m, 2 H), 7.91 (dd, *J*=6.84, 2.28 Гц, 1 H), 8.27 -8.31 (m, 2 H), 8.60 – 8.64 (m, 2 H). Выделено путем осаждения ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.94 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ выход 60 %
160.1 и **160.2**	(R)- 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид		
160.1	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 160	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 4 H), 5.00 – 5.05 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=6.08 Гц, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.62 – 7.67 (m, 2 H), 7.92 (dd, *J*=6.84, 2.53 Гц, 1 H), 8.25 – 8.29 (m, 2 H), 8.63 (d, *J*=5.83 Гц, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ выход 34 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 160.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида (560 мг, 1.33 ммоль, Пример 160) на хиральной колонке приводило к получению 190 мг (выход 34 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 120 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.23 мин Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
160.2	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 160	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 4 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=6.08 Гц, 2 H), 7.55 – 7.59 (m, 1 H), 7.63 – 7.67 (m, 2 H), 7.92 (dd, *J*=6.84, 2.53 Гц, 1 H), 8.24 – 8.30 (m, 2 H), 8.63 (d, *J*=5.83 Гц, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ выход 33 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 160.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида (560 мг, 1.33 ммоль, Пример 160) на хиральной колонке приводило к получению 185 мг (выход 33 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 120 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.67 мин Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
161	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 103; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.57 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.57 – 7.59 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.64 – 7.68 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.12 – 8.17 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.17 мин Выделено путем осаждения МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ выход 70 %
161.1 и **161.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид		

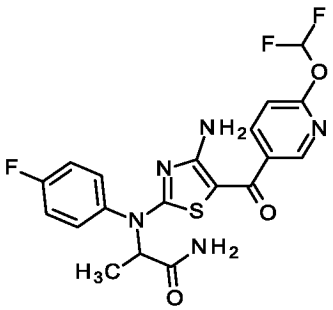
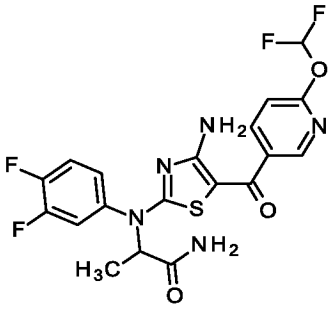
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
161.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 161	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.57 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.55 – 7.59 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.64 – 7.66 (m, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 8.14 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 85° c = 10.3 мг/мл в ДМСО выход 31 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 161.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида (1300 мг, 2.9 ммоль, Пример 161) на хиральной колонке с последующим растиранием в MTBE приводило к получению 401 мг (выход 31 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.11 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%B+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
161.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 161	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.57 Гц, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 8.10 – 8.16 (m, 2 H). ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -89° c = 10.1 мг/мл в ДМСО выход 29 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 161.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида (1300 мг, 2.9 ммоль, Пример 161) на хиральной колонке с последующим растиранием в MTBE приводило к получению 375 мг (выход 29 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 5.48 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: 2-пропанол; изократический режим: 60%B+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

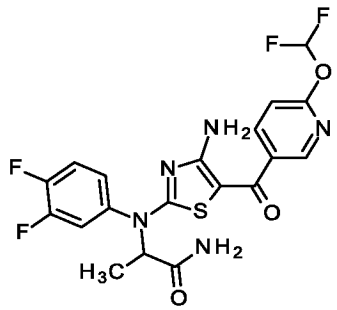
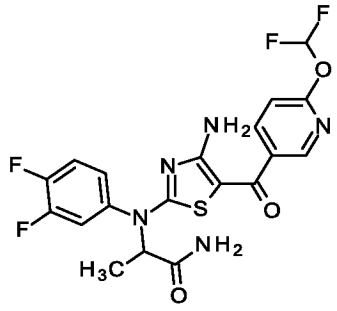
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
162	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 104; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ м.д. = 1.13 – 1.20 (m, 3 H), 5.00 – 5.12 (m, 1 H), 7.10 (d, J=8.62 Гц, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 1 H), 7.34 (t, J=8.87 Гц, 2 H), 7.52 – 7.68 (m, 3 H), 7.97 – 8.03 (m, 1 H), 8.06 – 8.35 (m, 1 H), 8.35 – 8.42 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин Выделено путем осаждения МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452.2 $[M+H]^+$ выход 61 %
162.1 и **162.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
162.1	 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 162	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (br d, *J*=3.80 Гц, 2 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H), 8.38 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -71° c = 8 мг/мл в ДМСО выход 37 %

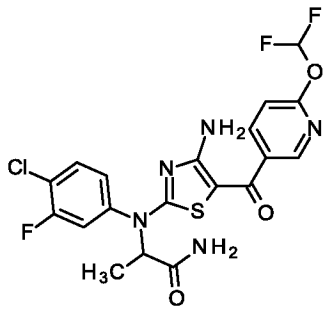
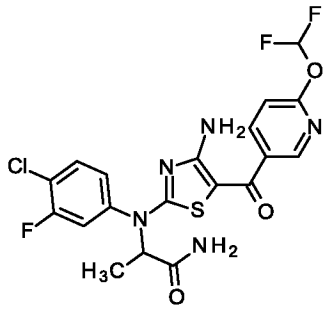
Хиральная ВЭЖХ, Пример 162.1
ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (105 мг, 0.23 ммоль, Пример 162) на хиральной колонке приводило к получению 39 мг (выход 37 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1.

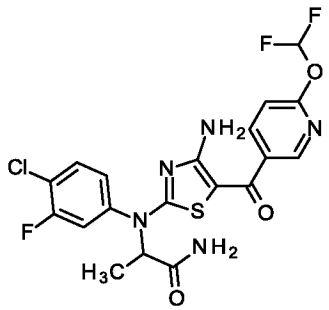
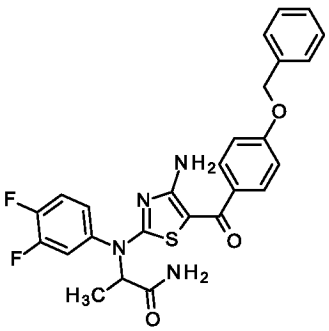
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30;
элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

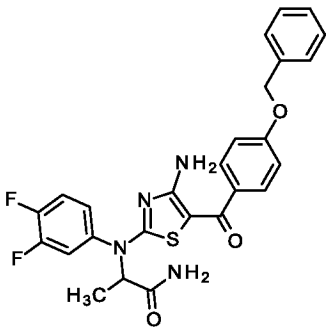
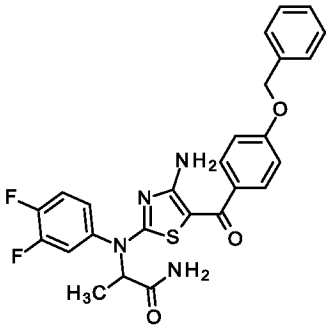
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.07 мин
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6;
элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

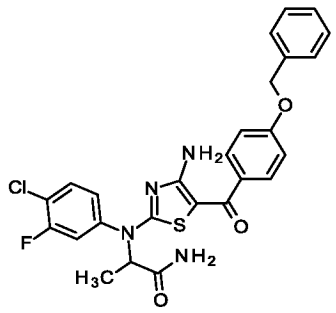
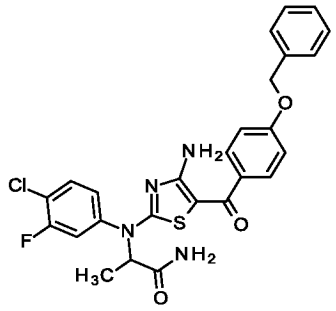
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
162.2	 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 162	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 – 5.08 (m, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (br d, *J*=3.80 Гц, 2 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.17 – 8.21 (m, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H), 8.38 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 74° c = 8.7 мг/мл в ДМСО выход 39 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 162.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (105 мг, 0.23 ммоль, Пример 162) на хиральной колонке приводило к получению 41 мг (выход 39 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250x30; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.40 мин Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 70%A+30%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
163	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 105; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=8 Гц, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.84 Гц, 1 H), 7.09 – 7.12 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 8.02 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.19 – 8.23 (m, 2 H), 8.41 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин Biotage (метод X) МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470.3 $[M+H]^+$ выход 56 %
163.1 и **163.2**	(R)-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
163.1	 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 163	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 – 5.06 (m, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (br d, *J*=3.80 Гц, 2 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.17 – 8.22 (m, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H), 8.35 – 8.37 (m, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин выход 41 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 163.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (120 мг, 0.26 ммоль, Пример 163) на хиральной колонке приводило к получению 49 мг (выход 41 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.42 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм			
163.2	 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 163	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 – 5.06 (m, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 – 7.52 (m, 1 H), 7.58 – 7.62 (m, 2 H), 7.72 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.77 – 7.82 (m, 1 H), 8.02 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.20 – 8.25 (m, 2 H), 8.41 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин выход 56 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 163.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (120 мг, 0.26 ммоль, Пример 163) на хиральной колонке приводило к получению 68 мг (выход 56 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.72 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм		

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
164	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 106, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=8.11 Гц, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.72 – 7.76 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 8.20 – 8.25 (m, 2 H), 8.41 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H). Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.3 $[M+H]^+$ выход 53 %
164.1 и **164.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид		
164.1	 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 164	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.72 – 7.77 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 8.21 – 8.26 (m, 2 H), 8.39 – 8.42 (m, 1 H). выход 45 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 164.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (113 мг, 0.23 ммоль, Пример 164) на хиральной колонке приводило к получению 51 мг (выход 45 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.6 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм		

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
164.2	 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 164	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 7.10 – 7.14 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.50 – 7.56 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.70 – 7.78 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.62, 2.53 Гц, 1 H), 8.20 – 8.25 (m, 2 H), 8.40 – 8.43 (m, 1 H). выход 45 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 164.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (113 мг, 0.23 ммоль, Пример 164) на хиральной колонке приводило к получению 51 мг (выход 45 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-2; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.87 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 95%A+5%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм			
165	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 107, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.24 – 7.64 (m, 11 H), 7.77 – 7.81 (m, 1 H), 8.03 – 8.07 (m, 2 H). Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.32 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 509.4 $[M+H]^+$ выход 57 %
165.1 и **165.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		

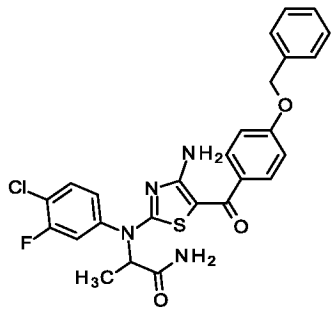
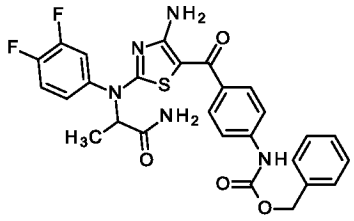
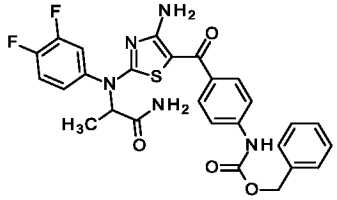
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
165.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 165	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 4 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.36 – 7.44 (m, 5 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.59 – 7.63 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.02 – 8.06 (m, 2 H) выход 46 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 165.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (340 мг, 0.67 ммоль, Пример 165) на хиральной колонке приводило к получению 155 мг (выход 46 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 1.73 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм			
165.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 165	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 4 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.45 (m, 5 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.58 – 7.62 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Гц, 1 H), 8.02 – 8.05 (m, 2 H) выход 46 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 165.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (340 мг, 0.67 ммоль, Пример 165) на хиральной колонке приводило к получению 156 мг (выход 46 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Amylose SA 5 мк, 250x30; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.32 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм		

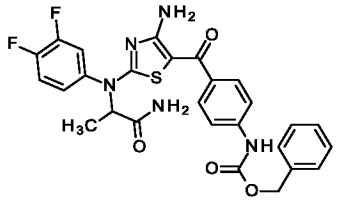
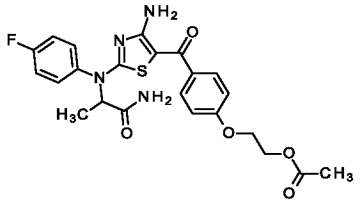
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
166	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 108, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.30 – 7.42 (m, 6 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 – 7.77 (m, 2 H), 8.09 – 8.13 (m, 2 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.36 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525.3 $[M+H]^+$ выход 57 %
166.1 и **166.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид		
166.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 166	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.35 – 7.45 (m, 9 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 – 7.77 (m, 2 H), 8.08 – 8.13 (m, 2 H) выход 39 %

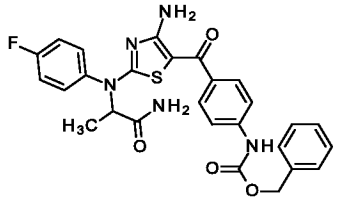
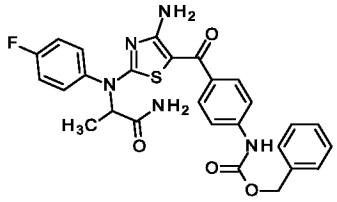
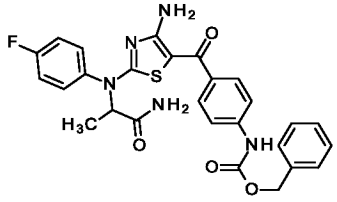
Хиральная ВЭЖХ, Пример 166.1
ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (790 мг, 1.5 ммоль, Пример 166) на хиральной колонке приводило к получению 313 мг (выход 39 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1.

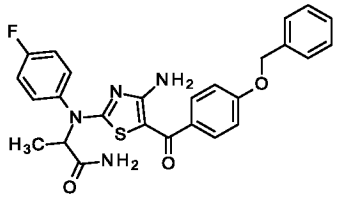
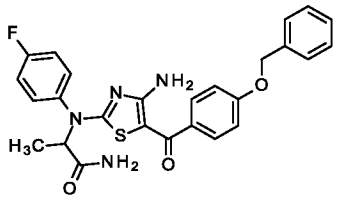
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 325 нм

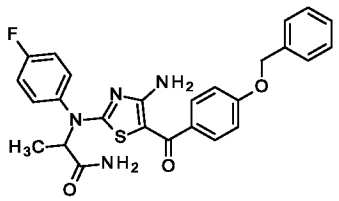
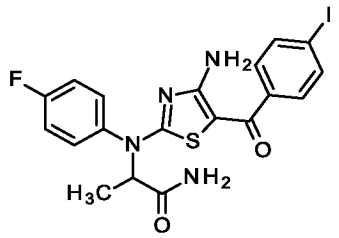
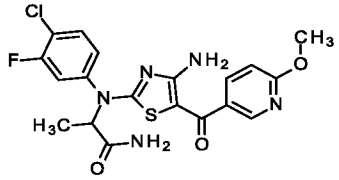
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.94 мин
Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 325 нм

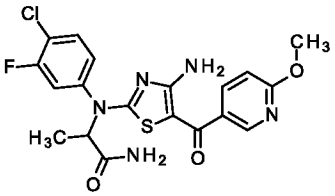
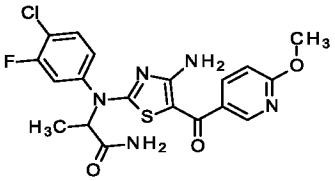
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
166.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 166	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.35 – 7.45 (m, 9 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 – 7.77 (m, 2 H), 8.08 – 8.13 (m, 2 H) выход 35 %
ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (790 мг, 1.5 ммоль, Пример 166) на хиральной колонке приводило к получению 276 мг (выход 35 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 325 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.51 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 325 нм			
167	 *рац*-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат	Промежуточное соединение 109, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.01 (br d, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40 (m, 6 H), 7.48 (m, 5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.77 (ddd, *J*=11.41, 7.48, 2.41 Гц, 1 H), 7.95 (m, 2 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 552.4 $[M+H]^+$ выход 64 %
167.1 и **167.2**	(R)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат и (S)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат		
167.1	 Бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат (энантиомер 1)	Пример 167	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.42 (m, 5 H), 7.46 – 7.52 (m, 5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 8.18 (m, 2 H), 10.00 (s, 1 H) выход 32 %

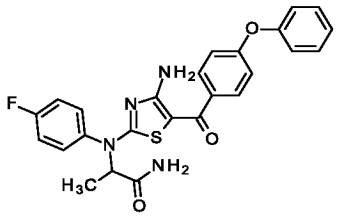
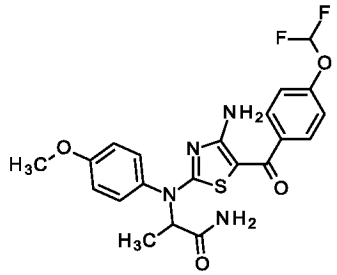
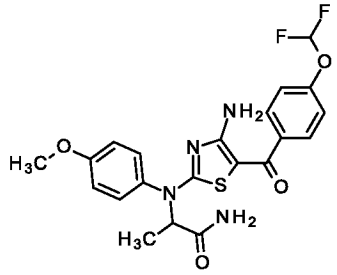
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 167.1 ВЭЖХ разделение *рац*-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата (385 мг, 0.7 ммоль, Пример 167) на хиральной колонке с последующим растиранием в MTBE приводило к получению 123 мг (выход 32 %) бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.87 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 325 нм			
167.2	 Бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат (энантиомер 2)	Пример 167	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.01 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40 (m, 5 H), 7.48 (m, 5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 8.18 (m, 2 H), 10.00 (s, 1 H) выход 34 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 167.2 ВЭЖХ разделение *рац*-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата (385 мг, 0.7 ммоль, Пример 167) на хиральной колонке с последующим растиранием в MTBE приводило к получению 129 мг (выход 34 %) бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.90 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 90%A+10%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 325 нм			
168	 *рац*-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]этилацетат	Промежуточное соединение 112, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 4.18 (dd, *J*=5.32, 3.55 Гц, 2 H), 4.30 (dd, *J*=5.45, 3.42 Гц, 2 H), 5.06 (m, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487.6 $[M+H]^+$ выход 54 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
169	 *рац*-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат	Промежуточное соединение 132, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (m, 11 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 9.99 (m, 1 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 534.4 $[M+H]^+$ выход 65 %
169.1 и **169.2**	(R)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат и (S)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат		
169.1	 Бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат (энантиомер 1)	Пример 169	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (m, 11 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 9.99 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 534.4 $[M+H]^+$ выход 14 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 169.1 ВЭЖХ разделение *рац*-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата (422 мг, 0.76 ммоль, Пример 169) на хиральной колонке с последующим растиранием в MTBE приводило к получению 88 мг (выход 14 %) бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 80 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.39 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм		
169.2	 Бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат (энантиомер 2)	Пример 169	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (m, 11 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 9.99 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 534.4 $[M+H]^+$ выход 16 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 169.2 ВЭЖХ разделение *рац*-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата (422 мг, 0.76 ммоль, Пример 169) на хиральной колонке с последующим растиранием в MTBE приводило к получению 106 мг (выход 14 %) бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамата, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 80 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.80 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм			
170	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 110, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.37 (m, 7 H), 7.48 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.11 (m, 2H) ОФ-ВЭЖХ (метод B основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491.3 $[M+H]^+$ выход 88 %
170.1 и **170.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
170.1	 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 170	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.02 – 5.06 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 7 H), 7.46 – 7.50 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62 – 7.66 (m, 2 H), 8.08 – 8.12 (m, 2H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491.3 $[M+H]^+$ выход 35 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 170.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (150 мг, 0.3 ммоль, Пример 170) на хиральной колонке приводило к получению 53 мг (выход 35 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IB 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 35%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.08 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IB 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 35%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
170.2	 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 170	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.04 – 5.07 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.97 – 7.02 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 7 H), 7.46 – 7.50 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62 – 7.66 (m, 2 H), 8.09 – 8.11 (m, 2H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.25 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491.3 $[M+H]^+$ выход 34 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 170.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (150 мг, 0.3 ммоль, Пример 170) на хиральной колонке приводило к получению 51 мг (выход 34 %) 2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IB 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 35%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 4.42 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IB 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 35%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
171	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-йодбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 111, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 7.58 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 8.21 (m, 2 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511.0 $[M+H]^+$ выход 39 %
172	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 113, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.85 (dd, *J*=8.62, 0.76 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.37 (m, 1 H) Biotage (метод Y) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.3 $[M+H]^+$ выход 38 %
172.1 и **172.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид		

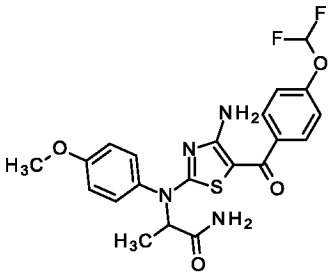
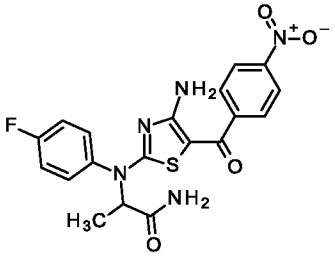
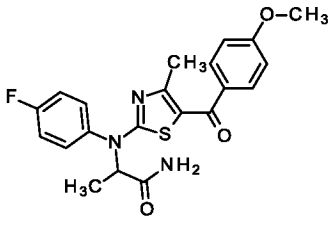
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
172.1	 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 172	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.85 (dd, *J*=8.62, 0.76 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.37 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.3 $[M+H]^+$ выход 24 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 172.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (312 мг, 0.69 ммоль, Пример 172) на хиральной колонке приводило к получению 78 мг (выход 24 %) 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.61 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм		
172.2	 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 172	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.85 (dd, *J*=8.62, 0.76 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.49, 2.41 Гц, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.37 (m, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.3 $[M+H]^+$ выход 23 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 172.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида (312 мг, 0.69 ммоль, Пример 172) на хиральной колонке приводило к получению 73 мг (выход 23 %) 2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.40 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 30%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм		

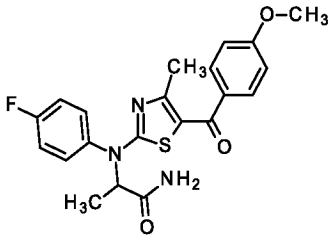
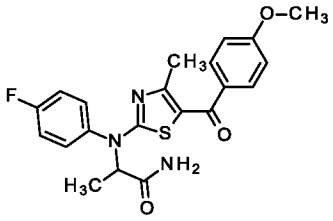
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
173	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-феноксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 114, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (m, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.14 (m, 2 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.26 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 477.2 $[M+H]^+$ выход 56 %
174	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 115, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 8.15 (m, 2 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ выход 77 %
174.1 и **174.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид		
174.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 174	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 8.15 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ выход 31 %

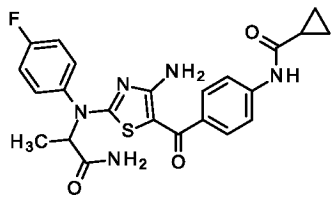
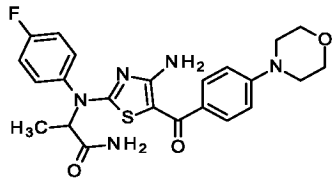
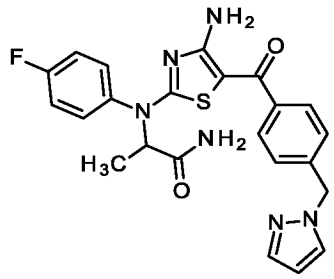
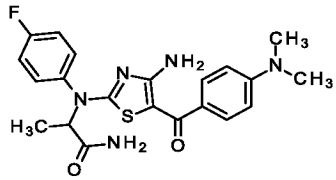
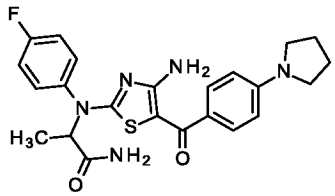
Хиральная ВЭЖХ, Пример 174.1
ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамида (316 мг, 0.66 ммоль, Пример 174) на хиральной колонке приводило к получению 121 мг (выход 31 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамида, энантиомера 1.

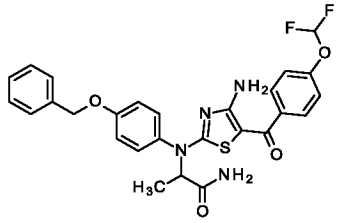
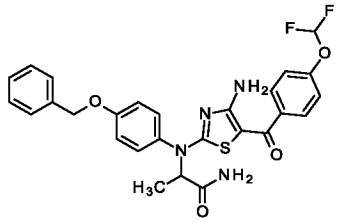
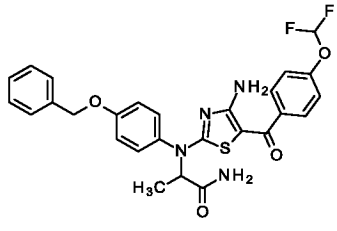
Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

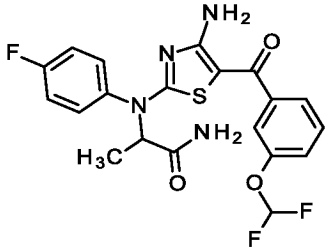
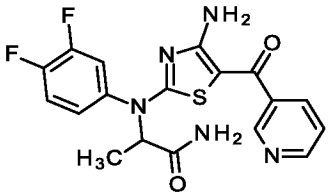
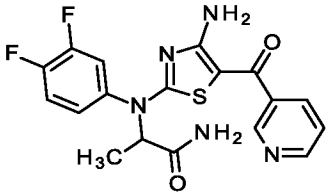
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.28 мин
Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

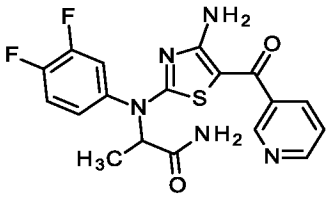
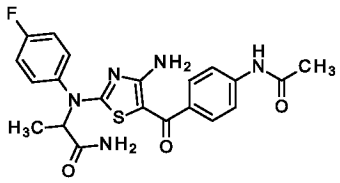
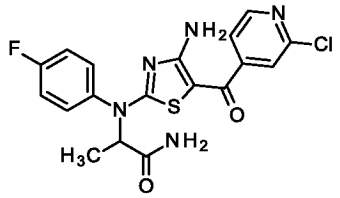
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
174.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 174	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Гц, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (t, *J*=72 Гц, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 8.15 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ выход 31 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 174.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамида (316 мг, 0.66 ммоль, Пример 174) на хиральной колонке приводило к получению 121 мг (выход 31 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Amylose SA 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: метанол; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 1.62 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Amylose SA 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
175	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-нитробензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 116, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, J=7.35 Гц, 3 H), 5.07 (q, J=7.35 Гц, 1 H), 7.26 (br s, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.71 (m, 2 H), 8.23 (m, 3 H), 8.38 (m, 1 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 430.1 $[M+H]^+$ выход 66 %
176	 *рац*-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид	Промежуточное соединение 117, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.57 Гц, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.5 $[M+H]^+$ выход 79 %
176.1 и **176.2**	(R)-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид и (S)-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид		

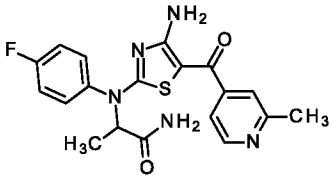
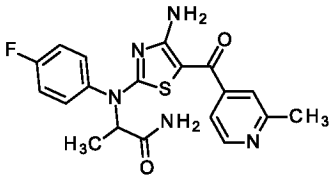
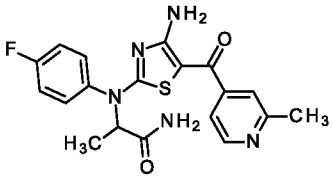
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
176.1	 2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 176	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.57 Гц, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.5 $[M+H]^+$ выход 49 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 176.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамида (80 мг, 0.19 ммоль, Пример 176) на хиральной колонке приводило к получению 39 мг (выход 49 %) 2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 4.20 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
176.2	 2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 176	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.57 Гц, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414.5 $[M+H]^+$ выход 49 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 176.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамида (80 мг, 0.19 ммоль, Пример 176) на хиральной колонке приводило к получению 31 мг (выход 39 %) 2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 4.84 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 80%A+20%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм		

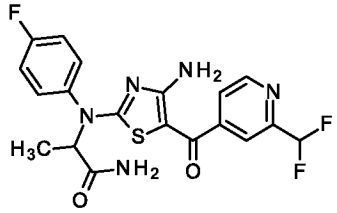
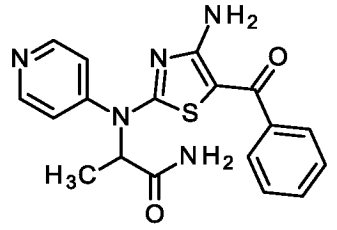
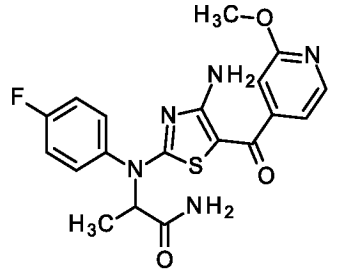
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
177	 *рац*-4-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]циклопропанкарбоксамид	Промежуточное соединение 118, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.75 – 0.80 (m, 4 H), 1.16 (d, *J*=7.31 Гц, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.32 (dd, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.58 Гц, 2 H), 7.57 (m, 3 H), 7.64 (dd, *J*=8.74, 4.93 Гц, 2 H), 8.11 (m, 2 H), 10.34 (s, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.99 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ выход 57 %
178	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-морфолинобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 119, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.16 (m, 4 H), 3.70 (m, 4 H), 5.06 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.90 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.43 (m, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.01 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470.3 $[M+H]^+$ выход 48 %
179	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(пиразол-1-илметил)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 120, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.14 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.32 (m, 2 H), 6.27 (dd, *J*=2.03 Гц, 1 H), 7.15 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.82 (dd, *J*=2.28, 0.76 Гц, 1 H), 8.18 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 1.0 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 465.6 $[M+H]^+$ выход 66 %
180	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(диметиламино)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 121, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.92 (s, 6 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.57 (br d, *J*=0.76 Гц, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.96 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428.5 $[M+H]^+$ выход 63 %
181	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(4-пирролидин-1-илбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 122, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (br d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.93 (m, 4 H), 3.23 (m, 4 H), 5.06 (m, 1 H), 6.47 (br d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.42 (br d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ выход 82 %

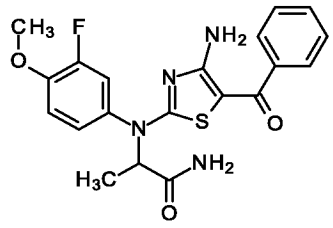
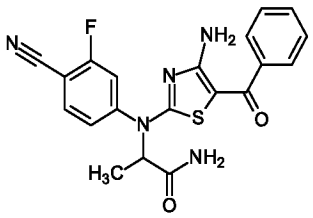
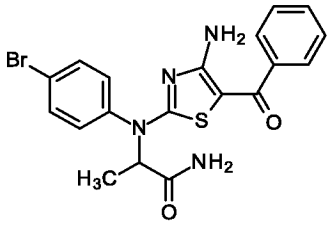
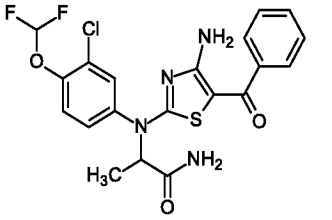
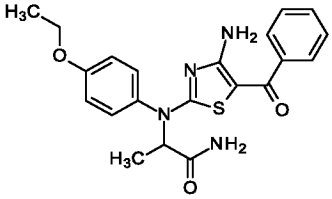
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
182	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 123, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 – 5.06 (m, 1 H), 5.08 – 5.12 (m, 2 H), 7.09 – 7.14 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.45 – 7.62 (m, 10 H), 8.10 – 8.15 (m, 2 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 539.4 $[M+H]^+$ выход 73 %
182.1 и **182.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид		
182.1	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 182	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 5.11 (m, 2 H), 7.13 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.55 (m, 10 H), 8.13 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 539.4 $[M+H]^+$ выход 44 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 182.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамида (813 мг, 1.51 ммоль, Пример 182) на хиральной колонке приводило к получению 360 мг (выход 44 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.76 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
182.2	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 182	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 – 5.06 (m, 1 H), 5.09 – 5.12 (m, 2 H), 7.09 – 7.14 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.55 (m, 10 H), 8.10 – 8.15 (m, 2 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 539.4 $[M+H]^+$ выход 45 %

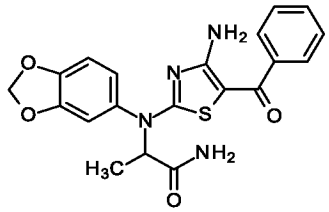
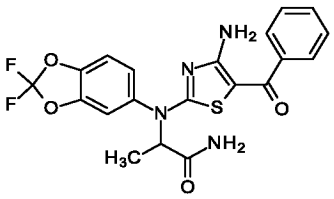
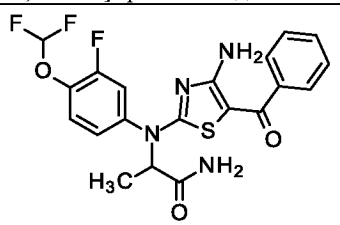
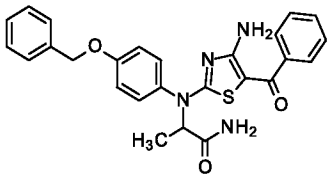
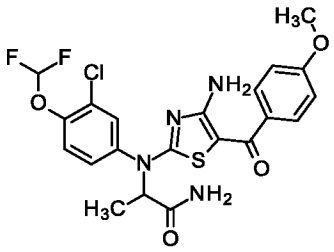
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 182.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамида (813 мг, 1.51 ммоль, Пример 182) на хиральной колонке приводило к получению 365 мг (выход 45 %) 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамида, энантиомера 2. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-3; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 3.49 мин Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; элюент A: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: этанол; изократический режим: 60%A+40%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
183	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[3-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 124, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.03 – 5.06 (m, 1 H), 7.20 – 7.28 (m, 4 H), 7.33 (d, *J*=8.87 Гц, 3 H), 7.42 (d, *J*=8.11 Гц, 1 H), 7.59 – 7.63 (m, 3 H), 8.17 – 8.21 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.5 $[M+H]^+$ выход 41 %
184	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 125, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.97 – 5.09 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.48 – 7.53 (m, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 1 H), 7.85 – 7.90 (m, 1 H), 8.07 – 8.41 (m, 2 H), 8.61 (dd, *J*=4.82, 1.52 Гц, 1 H), 8.69 (dd, *J*=2.28, 0.76 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ выход 54 %
184.1 и **184.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид		
184.1	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 184	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.97 – 5.09 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.48 – 7.53 (m, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 1 H), 7.85 – 7.90 (m, 1 H), 8.07 – 8.41 (m, 2 H), 8.61 (dd, *J*=4.82, 1.52 Гц, 1 H), 8.69 (dd, *J*=2.28, 0.76 Гц, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ выход 39 %

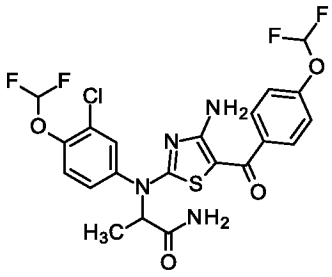
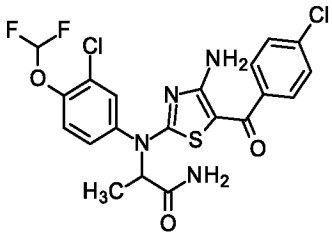
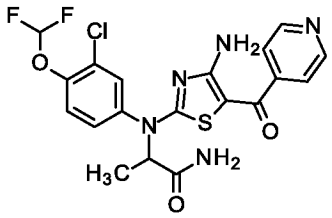
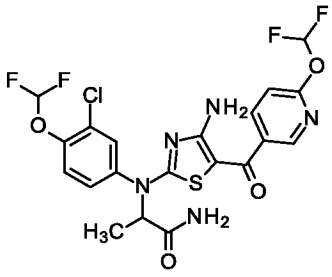
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 184.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (115 мг, 0.29 ммоль, Пример 184) на хиральной колонке приводило к получению 45 мг (выход 39 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 1. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.11 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
184.2	 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 184	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.97 – 5.09 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.48 – 7.53 (m, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 1 H), 7.85 – 7.90 (m, 1 H), 8.07 – 8.41 (m, 2 H), 8.61 (dd, *J*=4.82, 1.52 Гц, 1 H), 8.69 (dd, *J*=2.28, 0.76 Гц, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.92 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ выход 43 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 184.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида (115 мг, 0.29 ммоль, Пример 184) на хиральной колонке приводило к получению 50 мг (выход 43 %) 2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.83 мин Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-*трет*-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм			
185	 *рац*-2-(N-[5-(4-ацетамидобензоил)-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 126, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.61 – 7.66 (m, 2 H), 7.81 – 8.39 (m, 2 H), 10.11 (br s, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 1) Rt = 0.87 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442.4 $[M+H]^+$ выход 54 %
186	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-хлорпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 127, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 5.00 – 5.13 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.41 (dd, *J*=5.07, 1.27 Гц, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.20 – 8.42 (m, 2 H), 8.45 (d, *J*=5.07 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ выход 25 %

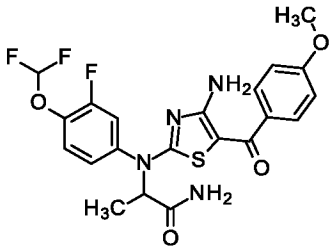
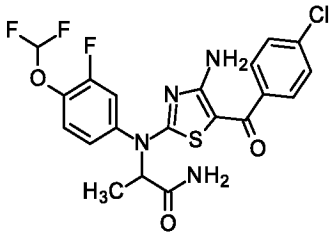
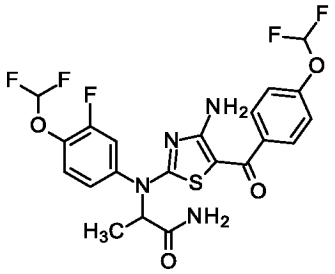
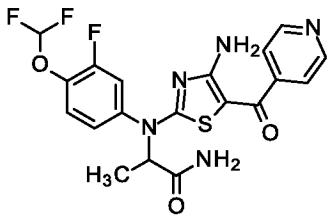
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
187	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 128, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.05 – 8.42 (m, 2 H), 8.46 (d, *J*=5.07 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.90 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400.5 $[M+H]^+$ выход 66 %
187.1 и **187.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
187.1	 2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 187	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.05 – 8.42 (m, 2 H), 8.46 (d, *J*=5.07 Гц, 1 H) выход 32 %
Хиральная ВЭЖХ, Пример 187.1 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (333 мг, 0.83 ммоль, Пример 187) на хиральной колонке приводило к получению 105 мг (выход 32 %) 2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1. <u>Препаративная хиральная ВЭЖХ</u> Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 15%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм <u>Аналитическая хиральная ВЭЖХ:</u> Rt = 2.81 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 25%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм		
187.2	 2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 187	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.05 – 8.42 (m, 2 H), 8.46 (d, *J*=5.07 Гц, 1 H) выход 23 %

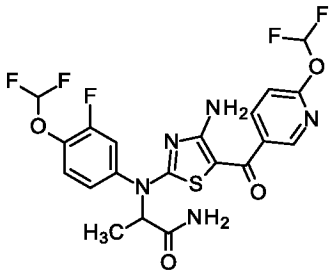
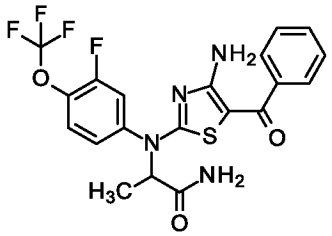
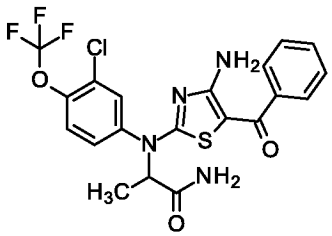
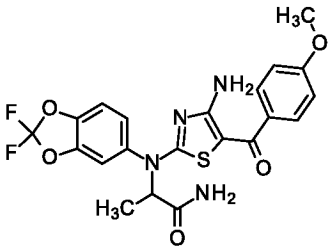
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
Хиральная ВЭЖХ, Пример 187.2 ВЭЖХ разделение *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (333 мг, 0.83 ммоль, Пример 187) на хиральной колонке приводило к получению 78 мг (выход 23 %) 2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2. Препаративная хиральная ВЭЖХ Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 250x30 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 15%B; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; РПД: 150 бар; УФ: 254 нм Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.56 мин Прибор: Agilent: 1260, СКФХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IG 5 мк 100x4.6 мм; элюент A: CO_2; элюент B: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); изократический режим: 25%B; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; РПД: 100 бар; УФ: 254 нм			
188	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[2-(дифторметил)пиридин-4-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 129, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.99 – 5.13 (m, 1 H), 6.97 (t, *J*=52 Гц, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.56 – 7.61 (m, 2 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 8.20 – 8.57 (m, 2 H), 8.73 (d, *J*=4.56 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 436.3 $[M+H]^+$ выход 13 %
189	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(4-пиридил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 130, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.22 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Гц, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.37 – 7.44 (m, 2 H), 7.48 – 7.55 (m, 2 H), 7.56 – 7.65 (m, 3 H), 8.06 – 8.42 (m, 2 H), 8.68 – 8.73 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.80 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 368.2 $[M+H]^+$ выход 17 %
190	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-(2-метоксипиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 131, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.83 (s, 3H), 5.00 – 5.11 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.99 (dd, *J*=5.20, 1.39 Гц, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30 – 7.37 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 8.17 – 8.20 (m, 1 H), 8.21 – 8.48 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.98 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416.2 $[M+H]^+$ выход 29 %

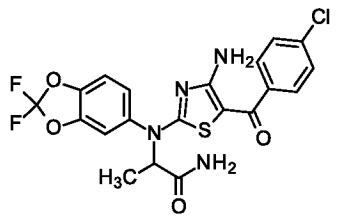
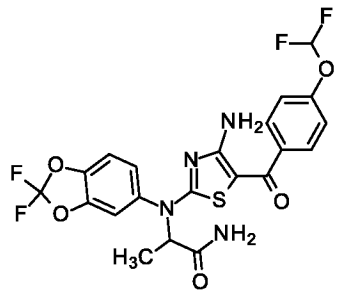
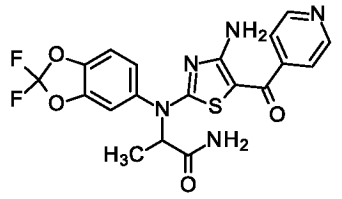
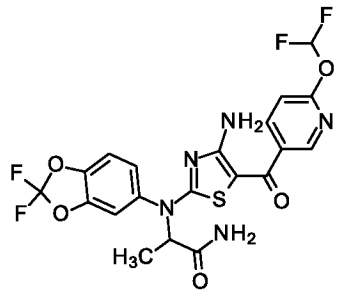
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
191	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фтор-4-метоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 133; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.12 (br s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 4.98-5.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.16 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 415.3 $[M+H]^+$ выход 78 %
192	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-циано-3-фторанилино)пропанамид	Промежуточное соединение 134; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6, 22°C): Сдвиг = 7.95-8.40 (m, 3H), 7.86 (dd, J = 10.4, 1.8 Гц, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 5.01 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 1.22 (d, J = 7.4 Гц, 3H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ выход 18 %
193	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-броманилино)пропанамид	Промежуточное соединение 135; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.17 (br s, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.05 (q, J = 7.3 Гц, 1H), 1.16 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 445.3 $[M+H]^+$ выход 47 %
194	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 136; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.13 (br s, 2H), 7.90 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.39 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.02 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.4 $[M+H]^+$ выход 68 %
195	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-этоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 137; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.11 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 5.00-5.12 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.14 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 411.5 $[M+H]^+$ выход 61 %

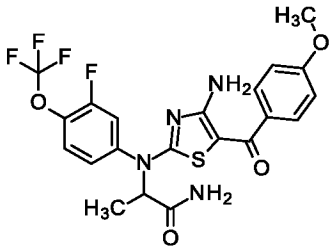
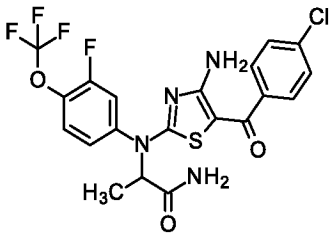
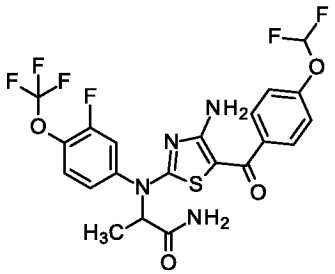
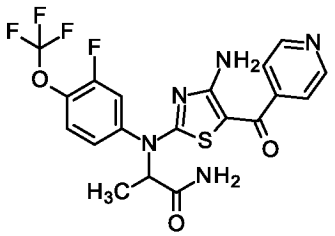
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
196	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 138; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.08 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.97-5.09 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 411.4 $[M+H]^+$ выход 67 %
197	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 139; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.13 (br s, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.03 (br d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.2 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447.3 $[M+H]^+$ выход 51 %
198	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 140; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.14 (br s, 2H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.34 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.03 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.3 $[M+H]^+$ выход 49 %
199	 *рац*-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-бензилоксианилино)пропанамид	Промежуточное соединение 141; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.12 (br s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 6H), 7.32-7.43 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 4.99-5.15 (m, 3H), 1.15 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.28 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 473.4 $[M+H]^+$ выход 57 %
200	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 142; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.93-8.45 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.40 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.17 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497.3 $[M+H]^+$ выход 63 %

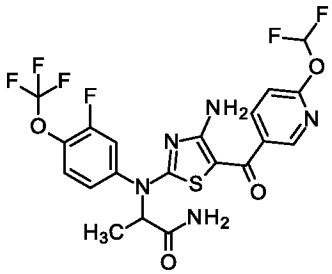
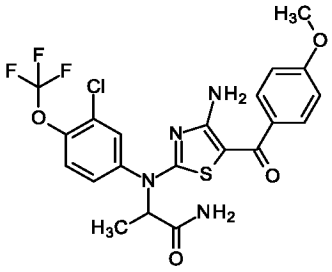
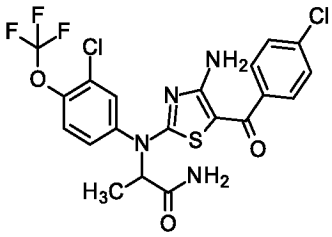
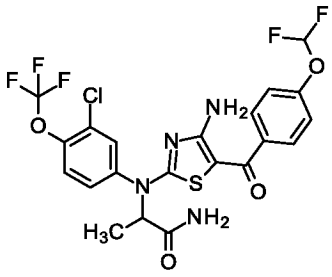
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
201	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 143; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.93-8.54 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.08-7.53 (m, 6H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 533.3 $[M+H]^+$ выход 58 %
202	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 144; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.92-8.51 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.39 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.28 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 501.3 $[M+H]^+$ выход 56 %
203	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 145; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.61-8.66 (m, 2H), 8.06-8.54 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.39 (t, J = 72.7 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.98 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.3 $[M+H]^+$ выход 47 %
204	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 146; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.41 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.05-8.38 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J = 72.8 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 534.3 $[M+H]^+$ выход 42 %

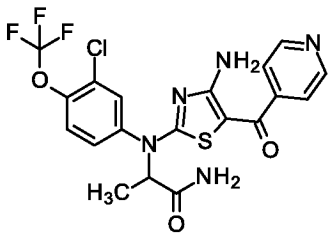
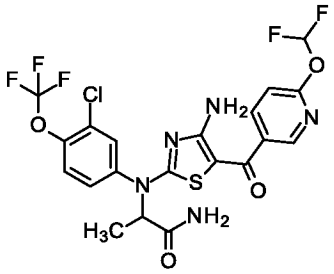
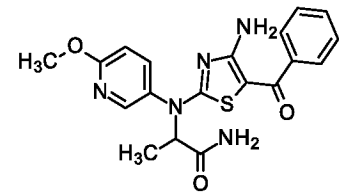
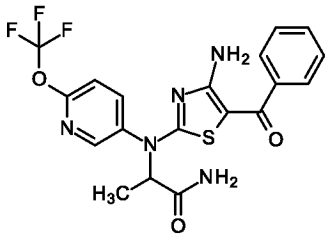
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
205	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 147; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.77-8.42 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 11.4, 1.3 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.99-5.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481.3 $[M+H]^+$ выход 57 %
206	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 148; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.80-8.55 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 11.3, 1.4 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 6H), 7.35 (t, J = 72.8 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ выход 53 %
207	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 149; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.78-8.47 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 11.2, 1.3 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.34-7.54 (m, 3H), 7.09-7.32 (m, 4H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 517.3 $[M+H]^+$ выход 50 %
208	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 150; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.61-8.65 (m, 2H), 8.30 (br s, 2H), 7.73 (dd, J = 11.0, 1.4 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.94 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ выход 48 %

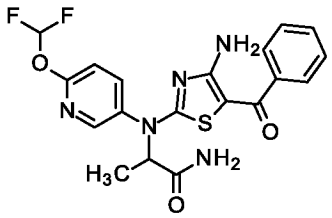
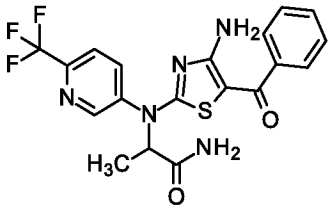
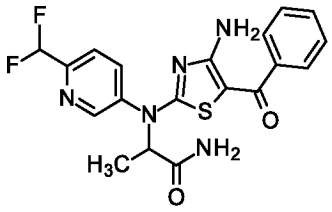
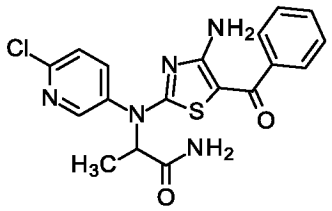
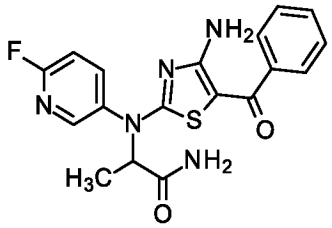
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
209	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 151; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 3H), 7.74 (dd, J = 11.4, 1.3 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ выход 51 %
210	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 152; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 3H), 7.74 (dd, J = 11.4, 1.3 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.0 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.18 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ выход 51 %
211	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 153; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.01 (dd, J = 1.9, 0.9 Гц, 3H), 7.74 (d, J = 1.8 Гц, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ выход 48 %
212	 *рац*-2-[[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 154; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.80-8.36 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 5.03 (br d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 476.3 $[M+H]^+$ выход 67 %

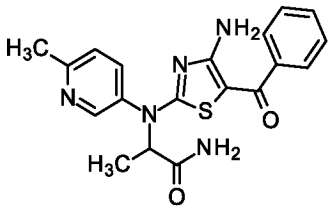
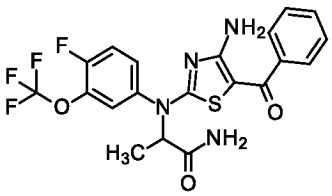
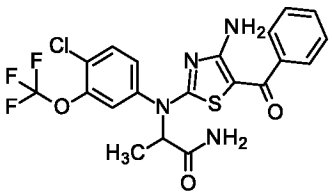
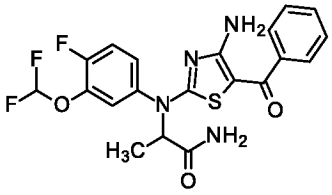
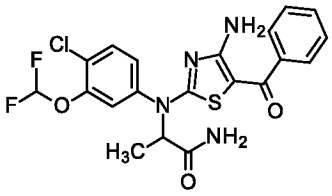
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
213	 *рац*-2-[[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 155; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.19 (br s, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.56 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 4.98-5.09 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.31 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481.2 $[M+H]^+$ выход 59 %
214	 *рац*-2-[[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 156; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.80-8.54 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.28 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 5.04 (br d, J = 6.3 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 513.3 $[M+H]^+$ выход 37 %
215	 *рац*-2-[[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 157; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.60-8.65 (m, 2H), 8.07-8.53 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.95-5.13 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.99 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 448.3 $[M+H]^+$ выход 64 %
216	 *рац*-2-[[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 158; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.41 (d, J = 2.3 Гц, 3H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.96-5.12 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 514.3 $[M+H]^+$ выход 59 %

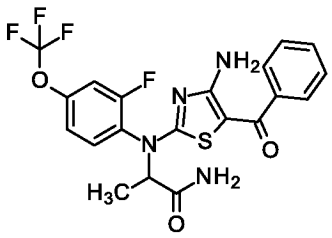
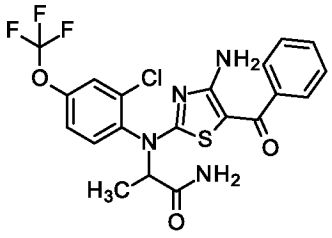
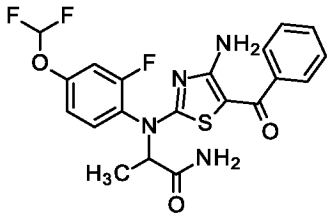
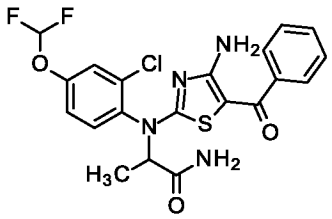
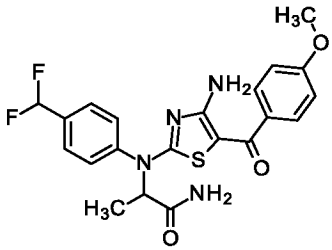
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
217	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 159; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.88-8.42 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.5 Гц, 1H), 7.75 (td, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.01 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 499.3 $[M+H]^+$ выход 55 %
218	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 160; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.90-8.49 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.3 Гц, 1H), 7.75 (td, J = 8.7, 1.0 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.34 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503.3 $[M+H]^+$ выход 46 %
219	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 161; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.89-8.50 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.3 Гц, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 5.02 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.26 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525.3 $[M+H]^+$ выход 40 %
220	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 162; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.61-8.66 (m, 2H), 8.05-8.54 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.3 Гц, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.4 Гц, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470.3 $[M+H]^+$ выход 40 %

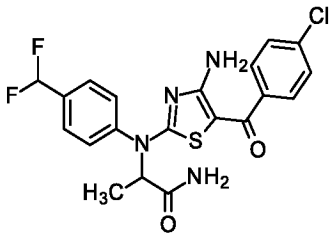
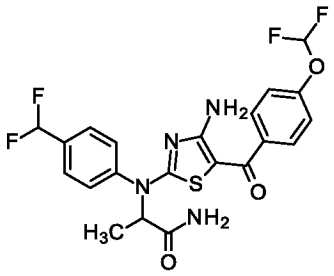
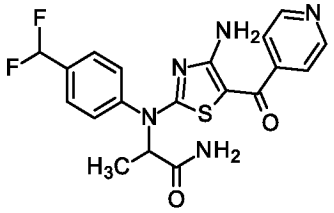
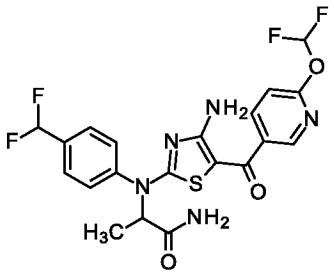
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
221	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 163; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.42 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.23 (br s, 2H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.86 (dd, J = 11.2, 2.3 Гц, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 0.8 Гц, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 536.3 $[M+H]^+$ выход 51 %
222	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 164; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.78-8.36 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.00 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 515.3 $[M+H]^+$ выход 46 %
223	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 165; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.03-8.45 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.4 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 519.2 $[M+H]^+$ выход 40 %
224	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 166; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.04-8.37 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.3 Гц, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 5.00 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 1.19 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.32 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 551,3 $[M+H]^+$ выход 42 %

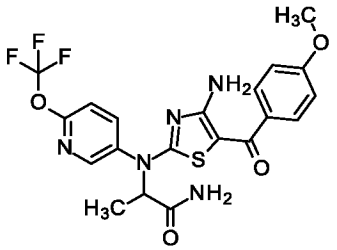
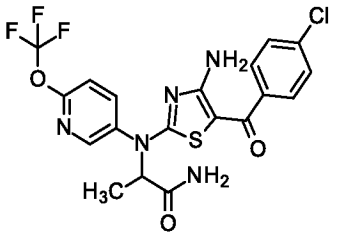
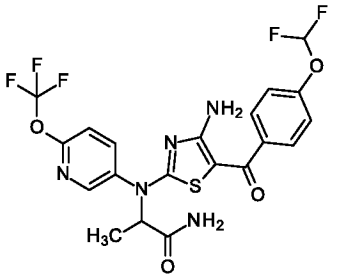
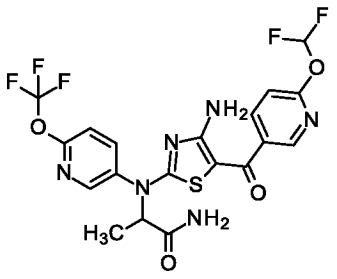
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
225	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 167; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.62-8.66 (m, 2H), 8.03-8.60 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.2 $[M+H]^+$ выход 42 %
226	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 168; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.42 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.07-8.40 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (t, J = 72.2 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.33 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 552.2 $[M+H]^+$ выход 34 %
227	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-метокси-3-пиридил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 169; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.32 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.8 Гц, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.98-5.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.01 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398.3 $[M+H]^+$ выход 75 %
228	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 170; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.56 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 1H), 8.15 (br s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 1.5 Гц, 2H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ выход 50 %

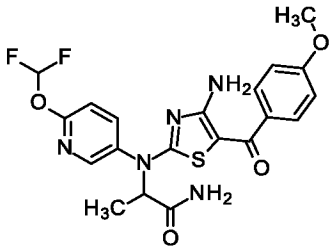
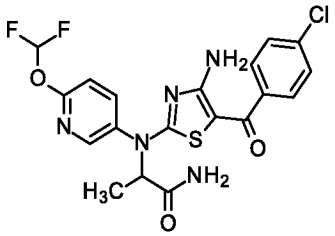
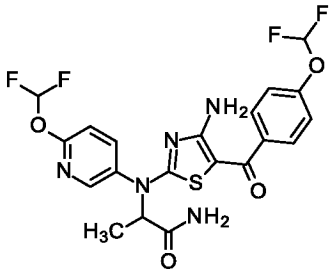
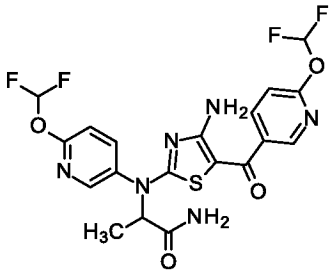
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
229	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 171; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.46 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 3H), 7.74 (t, J = 72.2 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.04 (br d, J = 5.6 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.1 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ выход 68 %
230	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 172; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.95 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.09 (br d, J = 8.4 Гц, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 4H), 4.97-5.04 (m, 1H), 1.21 (br d, J = 7.1 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.1 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 436.3 $[M+H]^+$ выход 20 %
231	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(дифторметил)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 173; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.86 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.89-8.50 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (t, J = 54.7 Гц, 1H), 5.03 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.0 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418.3 $[M+H]^+$ выход 39 %
232	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-хлор-3-пиридил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 174; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.61 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.8 Гц, 3H), 7.69 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.33 (br s, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.03 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 402.2 $[M+H]^+$ выход 49 %
233	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-фтор-3-пиридил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 175; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.46 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.72-8.42 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 4.97-5.10 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.97 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 386.3 $[M+H]^+$ выход 65 %

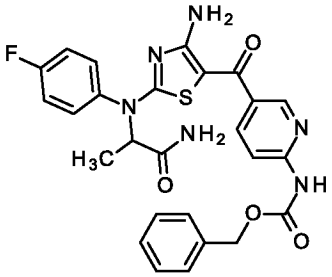
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
234	 *рац*-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-метил-3-пиридил)амино]пропанамид	Промежуточное соединение 176; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.58 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 2.5 Гц, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 5.01-5.12 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.91 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 382.3 $[M+H]^+$ выход 69 %
235	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фтор-3-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 177; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.78-8.47 (m, 3H), 7.73 (td, J = 4.3, 2.5 Гц, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.02 (br d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.26 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ выход 52 %
236	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-3-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 178; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.97 (dd, J = 2.0, 1.3 Гц, 3H), 7.85 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 5.03 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.33 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.2 $[M+H]^+$ выход 44 %
237	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-(дифторметокси)-4-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 179; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.77-8.54 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (t, J = 72.8 Гц, 1H), 4.97-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.3 $[M+H]^+$ выход 66 %
238	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-3-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 180; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.78-8.54 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.09-7.33 (m, 2H), 5.02 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 1.19 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.3 $[M+H]^+$ выход 51 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
239	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 181; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.03-8.39 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.52 (br d, J = 4.3 Гц, 2H), 7.42 (br d, J = 7.1 Гц, 4H), 7.34 (br s, 1H), 4.65-5.38 (m, 1H), 1.09-1.27 (m, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.2 $[M+H]^+$ выход 50 %
240	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 182; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.88-8.43 (m, 3H), 7.64-7.87 (m, 2H), 7.60 (br d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.27-7.56 (m, 6H), 4.93-5.30 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485.1 $[M+H]^+$ выход 41 %
241	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(дифторметокси)-2-фторанилино]пропанамид	Промежуточное соединение 183; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.94-8.49 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.38 (t, J = 73.3 Гц, 1H), 7.35 (br d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.18 (br d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.82-5.40 (m, 1H), 1.15 (br d, J = 1.3 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.2 $[M+H]^+$ выход 38 %
242	 *рац*-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 184; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.01 (d, J = 8.9 Гц, 3H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.20-7.59 (m, 9H), 4.97-5.21 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.1 $[M+H]^+$ выход 44 %
243	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 185; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.77-8.41 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (t, J = 55.8 Гц, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.08 (q, J = 7.3 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.05 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447.2 $[M+H]^+$ выход 54 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
244	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 186; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.81-8.54 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (t, J = 55.5 Гц, 1H), 5.08 (q, J = 7.3 Гц, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 451.1 $[M+H]^+$ выход 48 %
245	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 187; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 7.76-8.57 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.93-7.48 (m, 3H), 5.08 (q, J = 7.5 Гц, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1,09 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483.2 $[M+H]^+$ выход 45 %
246	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 188; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.59-8.64 (m, 2H), 8.06-8.55 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (t, J = 55.8 Гц, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.85 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418.2 $[M+H]^+$ выход 49 %
247	 *рац*-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид	Промежуточное соединение 189; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.03-8.53 (m, 3H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.50-7.91 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.94-7.26 (m, 2H), 5.08 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 1.18 (d, J = 7.6 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484.5 $[M+H]^+$ выход 53 %

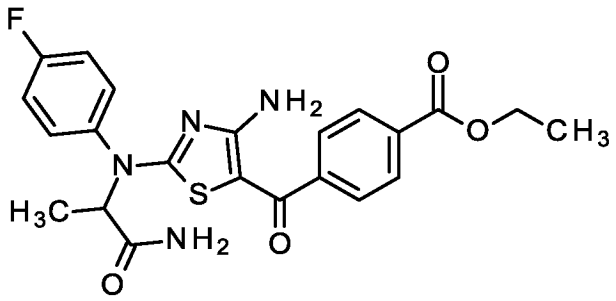
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
248	 *рац*-2-[[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 190; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.57 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.90-8.28 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.03 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 482.4 $[M+H]^+$ выход 47 %
249	 *рац*-2-[[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 191; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.56 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 5.03 (br d, J = 7.1 Гц, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.24 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.3 $[M+H]^+$ выход 23 %
250	 *рац*-2-[[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 192; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.57 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 1H), 8.11 (br s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 5.03 (br d, J = 6.6 Гц, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ выход 31 %
251	 *рац*-2-[[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 293; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.57 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 3H), 8.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 5.03 (br d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.21 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 519.4 $[M+H]^+$ выход 26 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
252	 *рац*-2-[[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 194; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.47 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 2.8 Гц, 3H), 7.75 (t, J = 72.2 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 5.05 (br d, J = 5.8 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 464.3 $[M+H]^+$ выход 65 %
253	 *рац*-2-[[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 195; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.46 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 3H), 7.74 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.19 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.3 $[M+H]^+$ выход 51 %
254	 *рац*-2-[[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 196; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.47 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 3H), 7.75 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 5.05 (br s, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.14 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 500.4 $[M+H]^+$ выход 44 %
255	 *рац*-2-[[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид	Промежуточное соединение 197; *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 8.47 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 3H), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 7.75 (t, J = 72.5 Гц, 1H), 7.72 (t, J = 72.3 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.06 (br s, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Гц, 3H). ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.13 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 501.5 $[M+H]^+$ выход 56 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
256	 *рац*-бензил N-[5-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-2-пиридил]карбамат	Промежуточное соединение 217, *рац*-2-бромпропанамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (m, *J*=6.34 Гц, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 - 7.44 (m, 7 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 7.94 - 8.36 (m, 2 H), 8.40 (d, *J*=1.77 Гц, 1 H), 10.49 (s, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.16 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 535.4 $[M+H]^+$ выход 7 %

Пример 257

рац-этил 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат

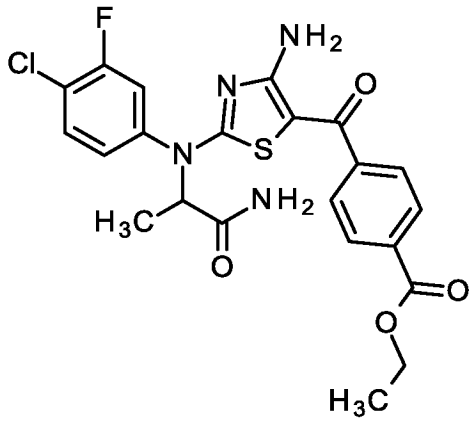


Этил 4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат (14.2 г, 36.9 ммоль, Промежуточное соединение 210) суспендировали в ДМФА (300 мл) и обрабатывали *рац*-2-бромпропионамидом (7.9 г, 52 ммоль) и карбонатом калия (9 г, 65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и затем обрабатывали водой. Спустя 30 мин реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха с получением 15.47 г (33 ммоль, выход 89 %) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.17 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 457.3 $[M+H]^+$

Пример 258

рац-этил 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат



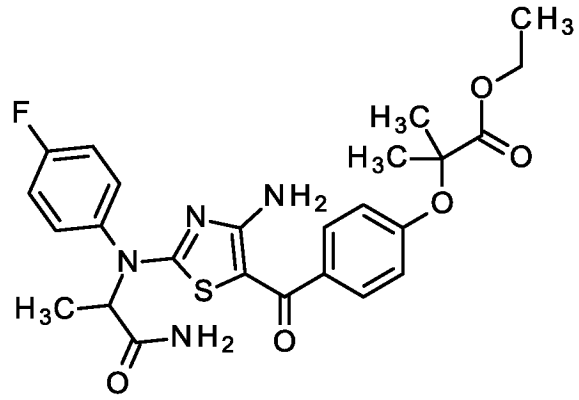
Этил 4-[4-амино-2-(4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат (1.24 г, 2.52 ммоль, Промежуточное соединение 212) суспендировали в ДМФА (18 мл) и обрабатывали *рац*-2-бромпропионамидом (765.5 мг, 5.04 ммоль) и карбонатом калия (522 мг, 3.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и затем обрабатывали водой. Спустя 30 мин реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью системы Biotage (метод X) с получением 1.02 г (выход 82 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (m, *J*=8.0 Гц, 3 H), 1.31 (t, *J*=7.1 Гц, 3 H), 4.30 (q, *J*=7.10 Гц, 2 H), 5.02 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.51 (dt, *J*=8.49, 1.20 Гц, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7.74 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H), 8.28 (m, 2 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.20 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 491.2 $[M+H]^+$

Пример 259

рац-этил 2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-2-метилпропаноат



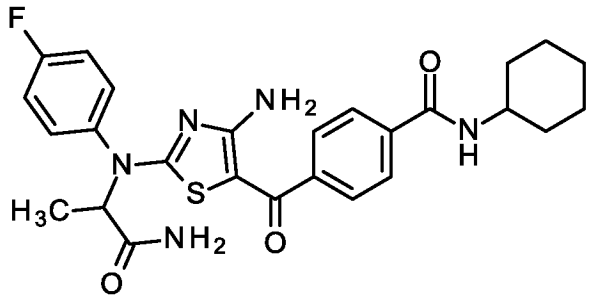
рац-Этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-2-метилпропаноат (1.01 г, 2.28 ммоль, Промежуточное соединение 214) суспендировали в ДМФА (20 мл) и обрабатывали *рац*-2-бромпропионамидом (519 мг, 3.4 ммоль) и карбонатом калия (1.57 г, 11.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и затем обрабатывали водой. Спустя 30 мин реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, фильтровали через водоотталкивающий круглый фильтр (MN 617 WA) и упаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью системы Biotage (метод X) с получением 926 мг (1.79 ммоль, выход 78 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.07 (t, *J*=7.1 Гц, 3 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 4.13 (q, *J*=7.1 Гц, 2 H), 5.06 (m, 1 H), 6.74 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.44 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 8.13 (m, 2 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.22 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 515.5 $[M+H]^+$

Пример 260

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-циклогексилбензамид



4-[(4-амино-2-{[(2RS)-1-амино-1-оксопропан-2-ил](4-фторфенил)амино}-1,3-тиазол-5-ил)карбонил]бензойную кислоту (Промежуточное соединение 211, 75 мг, 0.175 ммоль) и циклогексанамин (35 мг, 0.35 ммоль) растворяли в 1 мл ДМФА и обрабатывали HATU (133 мг, 0.35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламином (68 мг, 0.53 ммоль) и DMAP (1 мг, 9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод D) с получением 48 мг (0.09 ммоль, 53%) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.06 - 1.14 (m, 1 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.20 - 1.36 (m, 4 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.68 - 1.76 (m, 2 H), 1.76 - 1.83 (m, 2 H), 3.66 - 3.79 (m, 1 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.78 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.98 – 8.12 (br s, 1H), 8.23 (d, *J*=7.86 Гц, 1 H), 8.20 – 8.50 (br s, 1H).

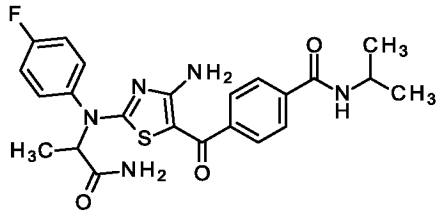
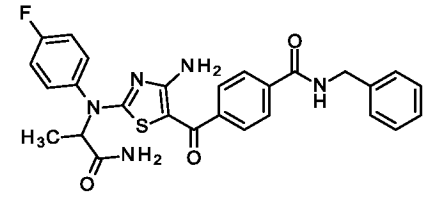
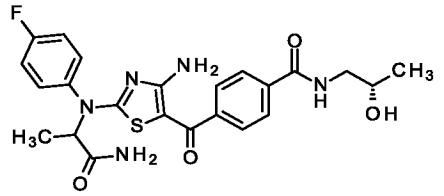
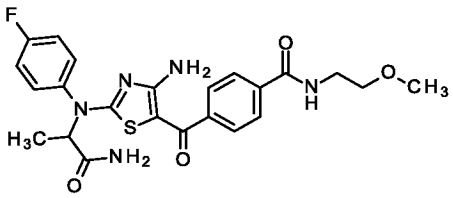
ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.15 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 510.4 $[M+H]^+$

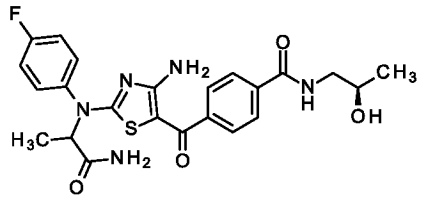
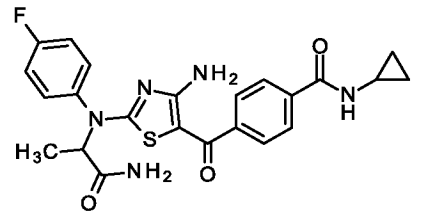
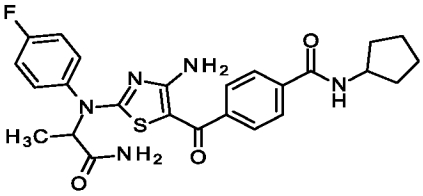
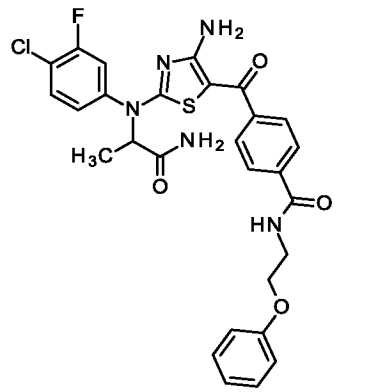
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 10 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 260.

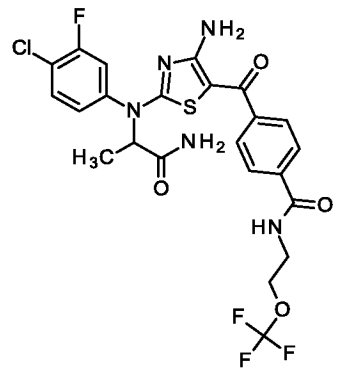
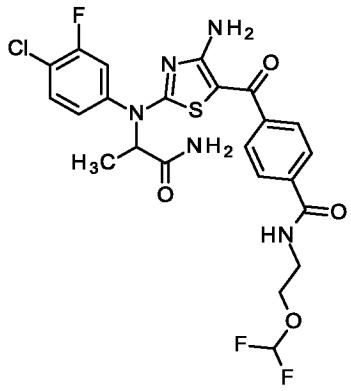
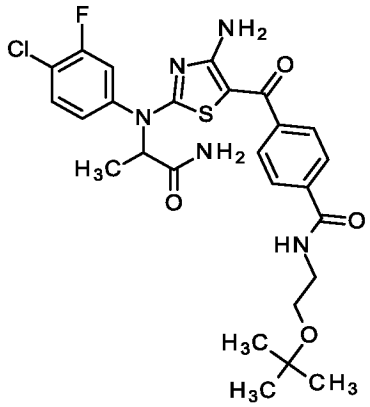
После осаждения, экстрагирования или фильтрования реакционной смеси, сырой продукт при необходимости очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности).

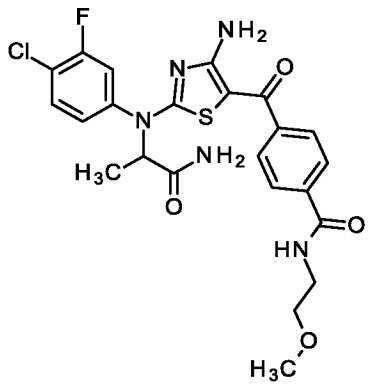
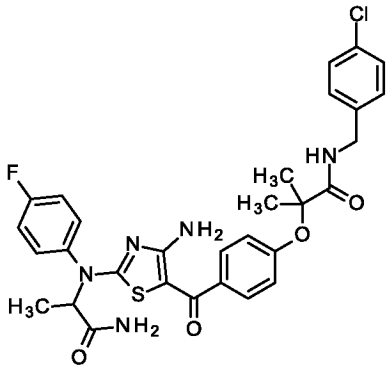
Энантиомеры получали путем разделения их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ, используя указанные условия касательно колонки и растворителя.

Таблица 10: Примеры 261 – 273

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
261	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-изопропилбензамид	Промежуточное соединение 211, пропан-2-амин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.11 - 1.19 (m, 9 H), 3.99 - 4.11 (m, 1 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.79 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.94 - 8.22 (m, 1 H), 8.24 (d, *J*=7.86 Гц, 1 H), 8.27 - 8.48 (m, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.00 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470.7 $[M+H]^+$ выход 73 %
262	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-бензилбензамид	Промежуточное соединение 211, 1-фенилметанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.46 (d, *J*=6.08 Гц, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 6 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.83 – 7.87 (m, 2 H), 8.09 (br s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 9.07 (t, *J*=5.96 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.10 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 518.4 $[M+H]^+$ выход 59 %
263	 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[(2S)-2-гидроксипропил]бензамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 211, S-1-аминопропан-2-ол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.04 (d, *J*=6.34 Гц, 3 H), 1.13 - 1.19 (m, 3 H), 3.17 (td, *J*=5.96, 1.52 Гц, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.82 Гц, 1 H), 5.01 - 5.13 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.91 - 8.14 (m, 1 H), 8.17 - 8.38 (m, 1 H), 8.43 (t, *J*=5.83 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.83 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.6 $[M+H]^+$ выход 73 %
264	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-метоксиэтил)бензамид	Промежуточное соединение 211, 2-метоксиэтанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 4 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 7.54 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.80 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.90 - 8.16 (m, 1 H), 8.17 - 8.47 (m, 1 H), 8.55 (t, *J*=5.20 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.90 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.6 $[M+H]^+$ выход 68 %

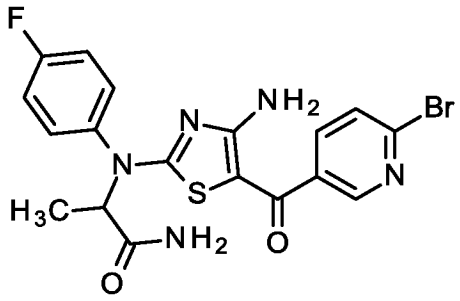
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
265	 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[(2R)-2-гидроксипропил]бензамид (смесь стереоизомеров)	Промежуточное соединение 211, R-1-аминопропан-2-ол	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.04 (d, *J*=6.08 Гц, 3 H), 1.16 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 3.17 (td, *J*=6.02, 1.65 Гц, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.82 Гц, 1 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.92 - 8.17 (m, 1 H), 8.18 - 8.38 (m, 1 H), 8.43 (t, *J*=5.70 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.83 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486.6 $[M+H]^+$ выход 64 %
266	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-циклопропилбензамид	Промежуточное соединение 211, циклопропанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.51 - 0.58 (m, 2 H), 0.64 - 0.71 (m, 2 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 2.82 (m, *J*=4.06 Гц, 1 H), 5.06 (m, *J*=7.10 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.36 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.73 - 7.81 (m, 2 H), 7.92 - 8.17 (m, 1 H), 8.18 - 8.40 (m, 1 H), 8.44 (d, *J*=4.31 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.93 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ выход 68 %
267	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-циклопентилбензамид	Промежуточное соединение 211, циклопентанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.47 - 1.58 (m, 4 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.81 - 1.93 (m, 2 H), 4.14 - 4.26 (m, 1 H), 5.01 - 5.13 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.94 - 8.11 (m, 1 H), 8.12 - 8.27 (m, 1 H), 8.31 (d, *J*=7.35 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.08 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496.4 $[M+H]^+$ выход 47 %
268	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-феноксиэтил)бензамид	Промежуточное соединение 213, 2-феноксиэтанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.58 - 3.65 (m, 2 H), 4.09 (t, *J*=5.83 Гц, 2 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 3 H), 7.23 - 7.34 (m, 3 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.96 - 8.57 (m, 2 H), 8.71 - 8.77 (m, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.15 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 582.2 $[M+H]^+$ выход 16 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
269	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[2-(трифторметокси)этил]бензамид	Промежуточное соединение 213, гидрохлорид 2-(трифторметокси)этанамина (1:1)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.55 (q, *J*=5.35 Гц, 2 H), 4.18 (dd, *J*=5.35 Гц, 2 H), 4.99 - 5.07 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.51 (dt, *J*=8.62, 1.14 Гц, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 2 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 8.02 - 8.47 (m, 2 H), 8.78 (t, *J*=5.58 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.11 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 574.1 $[M+H]^+$ выход 32 %
270	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[2-(дифторметокси)этил]бензамид	Промежуточное соединение 213, 2-(дифторметокси)этанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.48 (q, *J*=5.58 Гц, 2 H), 3.91 - 3.96 (m, 2 H), 4.98 - 5.09 (m, 1 H), 6.68 (t, J=76 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 2 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.95 - 8.51 (m, 2 H), 8.66 - 8.71 (m, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 556.1 $[M+H]^+$ выход 18 %
271	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-*трет*-бутоксиэтил)бензамид	Промежуточное соединение 213, гидрохлорид 2-*трет*-бутоксиэтанамина (1:1)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.12 (s, 9 H), 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.27 - 3.33 (m, 2 H), 3.37 - 3.43 (m, 2 H), 4.98 - 5.07 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.79 - 7.84 (m, 2 H), 7.97 - 8.45 (m, 2 H), 8.52 (t, *J*=5.58 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.02 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 562.2 $[M+H]^+$ выход 33 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
272	 *рац*-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-метоксиэтил)бензамид	Промежуточное соединение 213, 2-метоксиэтанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.20 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 4 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 2 H), 7.97 - 8.46 (m, 2 H), 8.53 - 8.59 (m, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.95 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 520.2 $[M+H]^+$ выход 17 %
273	 *рац*-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]-N-[(4-хлорфенил)метил]-2-метилпропанамид	Промежуточное соединение 215, 1-(4-хлорфенил)метанамин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 4.23 (d, *J*=6.08 Гц, 2 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 4 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Гц, 2 H), 7.80 - 8.57 (m, 2 H), 8.68 (t, *J*=6.08 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.23 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 610.4 $[M+H]^+$ выход 77 %

Пример 274

рац-2-(N-[4-амино-5-(6-бромпиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид



[4-Амино-2-(4-фторанилино)-1,3-тиазол-5-ил](6-бромпиридин-3-ил)метанон (2.52 г, 6.4 ммоль, Промежуточное соединение 218) суспендировали в ДМФА (100 мл) и обрабатывали *рац*-2-бромпропионамидом (1.46 г, 9.6 ммоль) и карбонатом калия (4.43 г, 32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в

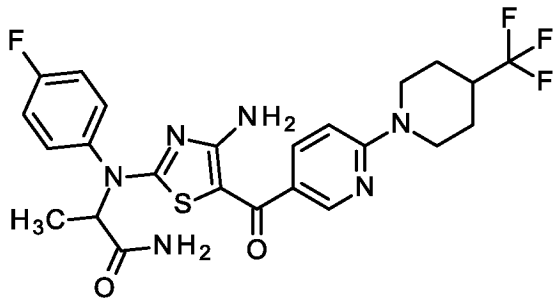
течение ночи при к.т. и затем обрабатывали водой. Спустя 30 мин осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 2.2 г (4.4 ммоль, выход 69 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.65 (m, 4 H), 7.80 (dd, *J*=8.24, 2.41 Гц, 1 H), 8.25 (m, 2 H), 8.48 (d, *J*=2.03 Гц, 1 H).

ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.08 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 466.1 $[M+H]^+$

Пример 275

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид



2-(N-[4-амино-5-(6-бромпиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (50 мг, 0.11 ммоль, Пример 274), 4-(трифторметил)пиперидин (25 мг, 0.16 ммоль), йодид тетрабутиламмония (4 мг, 0.01 ммоль) и карбонат калия (18 мг, 0.13 ммоль) суспендировали в ДМСО и перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод D) с получением 24 мг (0.04 ммоль, 41 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 1.84 (br d, *J*=11.15 Гц, 2 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.87 (td, *J*=12.86, 2.15 Гц, 2 H), 4.42 - 4.51 (m, 2 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 6.84 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.72 (m, 3 H), 7.80 - 8.26 (m, 2 H), 8.31 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H).

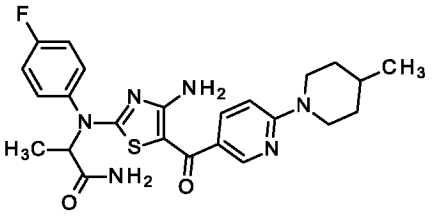
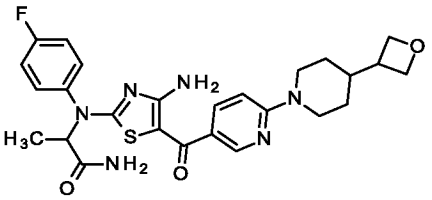
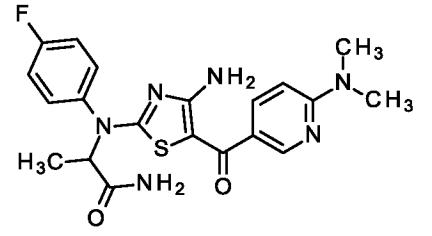
ЖХ-МС (метод 2): Rt = 1.25 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 537.5 $[M+H]^+$

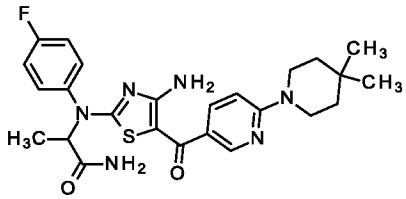
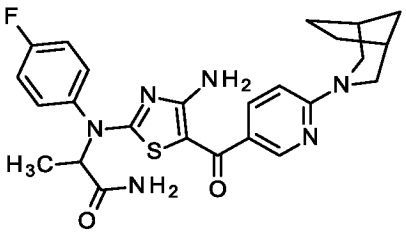
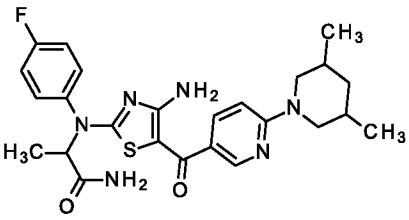
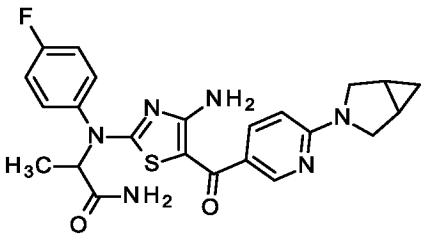
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 11 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 275.

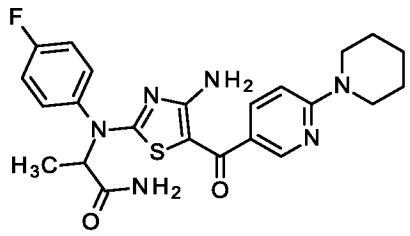
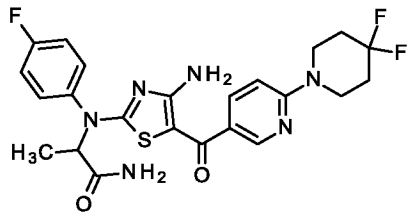
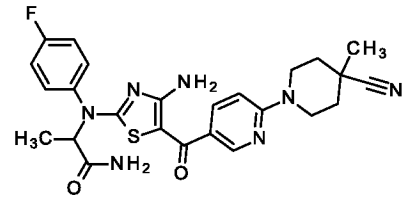
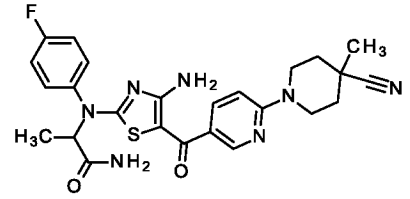
После осаждения, экстрагирования или фильтрования реакционной смеси, сырой продукт при необходимости очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности).

Энантиомеры получали путем разделения их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ, используя указанные условия касательно колонки и растворителя.

Таблица 11: Примеры 276 – 285.2

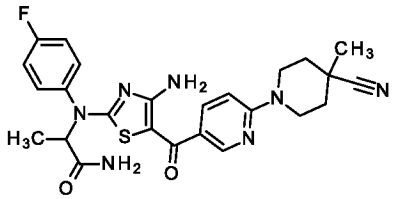
Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
276	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, 4-метилпиперидин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.89 (d, *J*=6.08 Гц, 3 H), 0.97 - 1.09 (m, 2 H), 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.57 - 1.68 (m, 3 H), 2.76 - 2.87 (m, 2 H), 4.32 (br d, *J*=13.18 Гц, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 7.86 - 8.24 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.28 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 438.3 $[M+H]^+$ выход 56 %
277	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-[4-(оксетан-3-ил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, 4-(оксетан-3-ил)пиперидин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.94 (br dd, *J*=12.29, 3.42 Гц, 2 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.61 (br d, *J*=11.15 Гц, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.63 - 2.73 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 4 H), 4.59 (dd, *J*=7.86, 6.08 Гц, 2 H), 5.05 (q, *J*=7.10 Гц, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.80 - 8.23 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.06 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 525.5 $[M+H]^+$ выход 60 %
278	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(диметиламино)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, N-метилметанамин	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.25 Гц, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 5.01 - 5.09 (m, 1 H), 6.61 (d, *J*=8.83 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.82 - 8.26 (m, 2 H), 8.30 (d, *J*=2.21 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429.5 $[M+H]^+$ выход 51 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
279	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(4,4-диметил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, гидрохлорид 4,4-диметилпиперидина (1:1)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.95 (s, 6 H), 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.28 - 1.34 (m, 4 H), 3.52 - 3.60 (m, 4 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=9.13 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 7.80 - 8.24 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.37 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497.5 $[M+H]^+$ выход 59 %
280	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, гидрохлорид 3-азабицикло[3.2.1]октана (1:1)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.37 - 1.46 (m, 2 H), 1.50 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 2.26 - 2.32 (m, 2 H), 2.85 (d, *J*=10.39 Гц, 2 H), 3.93 (br d, *J*=10.65 Гц, 2 H), 4.99 - 5.10 (m, 1 H), 6.67 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 3 H), 7.75 - 8.25 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.29 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 495.3 $[M+H]^+$ выход 60 %
281	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(3,5-диметил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, 3,5-диметилпиперидин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.87 (d, *J*=6.59 Гц, 6 H), 1.17 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.75 (br d, *J*=12.42 Гц, 1 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 4.34 (br d, *J*=9.89 Гц, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.87 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 3 H), 7.81 - 8.26 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H), 0.78 (q, J=12 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.37 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497.3 $[M+H]^+$ выход 59 %
282	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, гидрохлорид 3-азабицикло[3.1.0]гексана (1:1)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 0.13 (d, *J*=4.31 Гц, 1 H), 0.72 (td, *J*=7.67, 4.69 Гц, 1 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.63 (br d, *J*=10.39 Гц, 2 H), 5.05 (br d, *J*=7.35 Гц, 1 H), 6.42 (d, *J*=8.62 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.83 - 8.22 (m, 2 H), 8.27 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.12 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 467.3 $[M+H]^+$ выход 72 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
283	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, пиперидин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 1.45 - 1.55 (m, 4 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 3.53 - 3.59 (m, 4 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=9.12 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 3 H), 7.80 - 8.23 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.28 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.22 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469.5 $[M+H]^+$ выход 100 %
284	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(4,4-дифтор-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (1:1)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.60 Гц, 3 H), 1.90 - 2.03 (m, 4 H), 3.69 - 3.76 (m, 4 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 6.93 (d, *J*=9.13 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.74 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 3 H), 7.80 - 8.26 (m, 2 H), 8.31 - 8.34 (m, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.09 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 466.2 $[M+H]^+$ выход 26 %
285	 *рац*-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид	Пример 274, гидрохлорид 4-метилпиперидин-4-карбонитрила (1:1)	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.25 Гц, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.49 (td, *J*=12.77, 4.10 Гц, 2 H), 1.90 (br d, *J*=13.87 Гц, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.36 (br d, *J*=13.87 Гц, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.83 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.78 - 8.29 (m, 2 H), 8.31 (d, *J*=2.21 Гц, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод D основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 508.8 $[M+H]^+$ выход 64 %
285.1 и **285.2**	(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид и (S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид		
285.1	 2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 285	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, *J*=7.25 Гц, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.49 (td, *J*=12.77, 4.10 Гц, 2 H), 1.90 (br d, *J*=13.87 Гц, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.36 (br d, *J*=13.87 Гц, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.83 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.78 - 8.29 (m, 2 H), 8.31 (d, *J*=2.21 Гц, 1 H) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 508.8 $[M+H]^+$ выход 39 %

<table>
<tr><th>Номер примера</th><th>Химическая структура
Название соединения</th><th>Исходные вещества</th><th>Аналитические данные/очистка/выход</th></tr>
<tr><td colspan="4">Хиральная ВЭЖХ, Пример 285.1
ВЭЖХ разделение рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (98 мг, 0.19 ммоль, Пример 285) на хиральной колонке приводило к получению 38 мг (выход 39 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 1.

Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

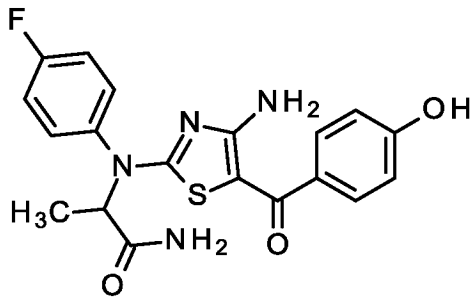
Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 2.37 мин
Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм</td></tr>
<tr><td>285.2</td><td> 
2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)</td><td>Пример 285</td><td>^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.17 (d, J=7.25 Гц, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.49 (td, J=12.77, 4.10 Гц, 2 H), 1.90 (br d, J=13.87 Гц, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.36 (br d, J=13.87 Гц, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.86 (d, J=8.83 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, J=8.83 Гц, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.78 - 8.29 (m, 2 H), 8.31 (d, J=2.21 Гц, 1 H)
ЖХ-МС (метод 2) Rt = 1.04 мин
МС (ЭРИ - положит.): m/z = 508.8 $[M+H]^+$
выход 42 %</td></tr>
<tr><td colspan="4">Хиральная ВЭЖХ, Пример 285.2
ВЭЖХ разделение рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида (98 мг, 0.19 ммоль, Пример 285) на хиральной колонке приводило к получению 41 мг (выход 42 %) 2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамида, энантиомера 2.

Препаративная хиральная ВЭЖХ
Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; Колонка: YMC Cellulose SC 10 мк, 250x50; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 100 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: Rt = 3.22 мин
Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; элюент A: метил-трет-бутиловый эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент B: ацетонитрил; изократический режим: 50%A+50%B; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм</td></tr>
</table>

Пример 286

2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный энантиомер)



2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2, пример 170.2, 41 мг, 0.084 ммоль) растворяли в этаноле (1 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (133 мг), и реакционную смесь продували H_2 и перемешивали при атмосферном давлении H_2 в течение 5 ч при к.т. Смесь фильтровали через целит и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод B) с получением 22 мг (0.05 ммоль, 61 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.16 (d, J=7.35 Гц, 3 H), 4.99 - 5.10 (m, 1 H), 6.70 - 6.75 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 4 H), 7.57 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.84 - 8.32 (m, 2 H), 9.90 (br s, 1 H).

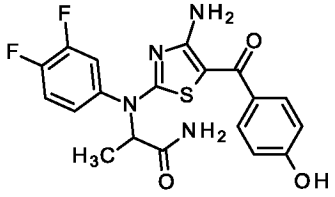
ЖХ-МС (метод 2): Rt = 0.68 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 401.3 $[M+H]^+$

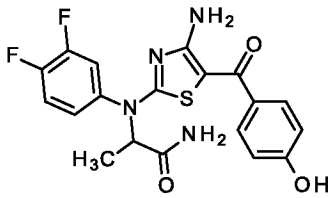
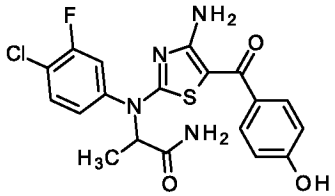
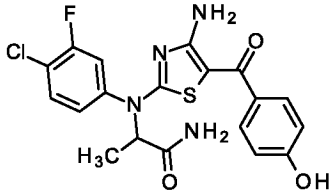
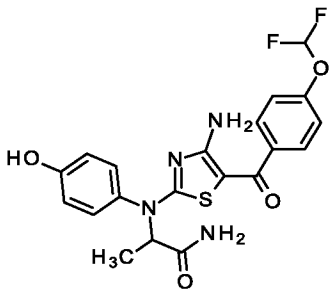
Следующие примеры получали из исходных веществ, указанных в Таблице 12 ниже, используя ту же методику, что и в случае с Примером 286.

После осаждения, экстрагирования или фильтрования реакционной смеси, сырой продукт при необходимости очищали либо с помощью ОФ-ВЭЖХ (методы A-D в зависимости от полярности), либо с помощью препаративной флэш-хроматография (методы X, Y или Z в зависимости от полярности).

Энантиомеры получали путем разделения их рацемата с помощью хиральной ВЭЖХ, используя указанные условия касательно колонки и растворителя.

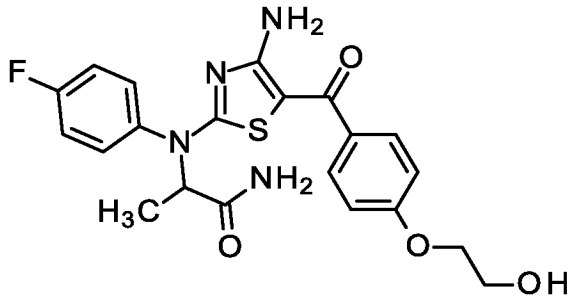
Таблица 12: Примеры 287 – 291

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
287	 2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 165.1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, J=7.35 Гц, 3 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 (d, J=8.62 Гц, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H), 7.83 - 8.25 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод B основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.68 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ выход 49 %

Номер примера	Химическая структура Название соединения	Исходные вещества	Аналитические данные/очистка/выход
288	 2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 165.2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.18 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H), 7.83 - 8.25 (m, 2 H) ОФ-ВЭЖХ (метод B основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.68 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ выход 43 %
289	 2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1)	Пример 166.1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.97 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (dt, *J*=8.49, 1.20 Гц, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.83 - 8.26 (m, 2 H), 9.93 (s, 1 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.76 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ выход 21 %
290	 2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2)	Пример 166.2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.19 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.97 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (dt, *J*=8.49, 1.20 Гц, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.83 - 8.26 (m, 2 H), 9.93 (s, 1 H) Biotage (метод X) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.76 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ выход 27 %
291	 2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-гидроксианилино)пропанамид (отдельный энантиомер)	Пример 182.2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.14 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H), 4.96 - 5.13 (m, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.87 Гц, 2 H), 7.14 - 7.21 (m, 3 H), 7.27 (t, J=72 Гц, 1H), 7.32 (d, *J*=8.62 Гц, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.78 - 8.55 (m, 2 H), 9.85 (s, 1 H) ОФ-ВЭЖХ (метод B основный) ЖХ-МС (метод 2) Rt = 0.68 мин МС (ЭРИ - положит.): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ выход 47 %

Пример 292

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(2-гидроксиэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид



[4-Амино-2-(4-фторанилино)тиазол-5-ил]-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]метанон (Промежуточное соединение 209, 74 мг, 0.2 ммоль) суспендировали в ДМФА (4 мл) и обрабатывали *рац*-2-бромпропамидом (30 мг, 0.2 ммоль) и карбонатом калия (137 мг, 0.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 дней. Фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (метод C, основный) с получением 47 мг (выход 53 %) указанного в заголовке соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. = 1.15 (d, *J*=7.35 Гц, 3 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 3.98 (t, *J*=4.94 Гц, 2 H) 4.87 - 4.93 (m, 1 H) 5.00 - 5.11 (m, 1 H) 6.88 - 6.95 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.44 - 7.49 (m, 2 H) 7.56 - 7.60 (m, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, 2 H) 7.74 - 8.34 (m, 2 H) 9.02 - 9.07 (m, 1 H).

ЖХ-МС (метод 1): Rt = 0.84 мин; МС(ЭРИ - положит.) m/z = 445.6 $[M+H]^+$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ОПРЕДЕЛЕНИЕ АБСОЛЮТНОЙ СТЕРЕОХИМИИ С ПОМОЩЬЮ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА

Определение абсолютной конфигурации Примера 49.2

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид

Кристаллографические данные Примера 49.2, а также фигура, изображающая тепловые эллипсоиды и нумерацию структуры, показаны в Таблице 13 и на Фигуре 6. Бесцветные кристаллы Примера 49.2 получали путем медленного упаривания этанольного раствора. Монокристалл устанавливали на криопетлю, используя защитное масло. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов собирали при 100 K на системе Rigaku XtaLAB Synergy S с каппа-гониометром и гибридным детектором фотонов HyPix-6000HE, используя

рентгеновское излучение Cu (CuKα = 1.54178 Å). Данные интегрировали с помощью программы CrysAlisPRO. SHELXM использовали для решения структуры, а SHELXL использовали для уточнения по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2. В асимметричном звене присутствуют две молекулы Примера 49.2 и две молекулы воды. Дифторированные фенильные кольца в обеих молекулах разупорядочены за счет вращения кольцевых систем на 180°. Заполнение альтернативных положений было уточнено до 0.25 / 0.75 для молекулы A и 0.35 / 0.65 для молекулы B, соответственно. Все другие атомы, не являющиеся водородом, были уточнены анизотропно. Все атомы водорода добавляли в расчетные положения и уточняли на основе их резидентных атомов. Положение атомов водорода, присоединенных к атомам азота в 49.2, а также к молекулам воды определяли на разностной карте Фурье и размещали вручную. Изотропные температурные факторы атомов водорода были уточнены как в 1.2 и 1.5 раза превышающие величину температурных факторов соответствующих тяжелых атомов, соответственно. Абсолютная стереохимия (R-конфигурация) может быть однозначно присвоена при параметре Флэка, равном 0.008(7). Для представления молекул использовали программу XP.

Таблица 13: Данные кристалла и уточнение структуры для Примера 49.2

Идентификационный код	Пример 49.2	
Эмпирическая формула	C40 H36 F8 N8 O8 S2	
Молекулярная масса по формуле	972.89	
Температура	100(2) K	
Длина волны	1.54184 Å	
Кристаллическая система	Триклинная	
Пространственная группа	P1	
Параметры элементарной ячейки	a = 7.59740(10) Å	a= 78.1410(10)°.
	b = 9.28630(10) Å	b= 89.0340(10)°.
	c = 15.1835(2) Å	g = 83.8330(10)°.
Объем	1042.28(2) $Å^3$	
Z	1	
Плотность (расчетная)	1.550 $Мг/м^3$	

Коэффициент абсорбции	2.049 мм$^{-1}$
F(000)	500
Размер кристалла	0.050 x 0.040 x 0.160 мм^3
Тета-диапазон для сбора данных	от 2.974 до 68.246°.
Диапазон индексов	-9<=h<=9, -11<=k<=11, -18<=l<=18
Собранные отражения	74868
Независимые отражения	7441 [R(int) = 0.0428]
Полнота до тета = 67.684°	99.9 %
Метод уточнения	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2
Данные/ограничения/параметры	7441 / 153 / 651
Критерий согласия по F^2	1.044
Заключительные индексы R [I>2сигма(I)]	R1 = 0.0425, wR2 = 0.1062
R индексы (все данные)	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1072
Параметры абсолютной структуры	0.008(7)
Коэффициент экстинкции	н/д
Наибольшая разница пик/дыра	0.879 и -0.502 e.Å^{-3}

Определение абсолютной конфигурации Примера 59.1

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид

Кристаллографические данные Примера 59.1, а также фигура, изображающая тепловые эллипсоиды и нумерацию структуры, показаны в Таблице 14 и на Фигуре 7. Бесцветные кристаллы Примера 59.1 получали путем медленного упаривания из толуольного раствора. Монокристалл устанавливали на криопетлю, используя защитное масло. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов собирали при 100 K на системе Rigaku XtaLAB Synergy S с каппа-гониометром и гибридным детектором фотонов HyPix-6000HE, используя рентгеновское излучение Cu (CuKα = 1.54178 Å). Данные интегрировали с помощью программы CrysAlisPRO. SHELXM использовали для решения структуры, а SHELXL использовали для уточнения по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2. В асимметричном звене присутствуют четыре молекулы Примера 59.1 и одна разупорядоченная

молекула толуола. Фторированные фенильные кольцевые системы в трех из четырех молекул разупорядочены за счет вращения кольцевых систем на 180°. Заполнение альтернативных положений было уточнено до 0.30 / 0.70 для молекулы B, 0.20 / 0.80 для молекулы C и 0.15 / 0.85 для молекулы D, соответственно. Молекула растворителя - толуола разупорядочена по псевдо оси 2-го порядка, а заполнение обоих альтернативных положений уточнено с соотношением 0.45 / 0.55. Все другие атомы, не являющиеся водородом, были уточнены анизотропно. Атомы водорода добавляли в расчетные положения и уточняли на основе их резидентных атомов. Положение атомов водорода, присоединенных к атомам азота амина и амида, определяли на разностной карте Фурье и размещали вручную, либо уточняли с использованием модели "наездника". Изотропные температурные факторы атомов водорода были уточнены как в 1.2 и 1.5 раза превышающие величину температурных факторов соответствующих тяжелых атомов, соответственно. Абсолютная стереохимия (R-конфигурация) может быть однозначно присвоена при параметре Флэка, равном 0.015(11). Для представления молекул использовали программу XP.

Таблица 14: Данные кристалла и уточнение структуры для Пример 59.1

Идентификационный код	59.1	
Эмпирическая формула	C20 H18 N4 O3 F Cl S + 0.25 (C7 H8)	
Молекулярная масса по формуле	448.9 + 23.0	
Температура	100(2) K	
Длина волны	1.54178 Å	
Кристаллическая система	Триклинная	
Пространственная группа	P1	
Параметры элементарной ячейки	a = 8.9781(2) Å	a= 103.099(2)°.
	b = 13.3867(3) Å	b= 92.827(2)°.
	c = 18.9350(3) Å	g = 101.417(2)°.
Объем	2162.07(8) $Å^3$	
Z	4	
Плотность (расчетная)	1.450 $Мг/м^3$	
Коэффициент абсорбции	2.827 $мм^{-1}$	
F(000)	978	

Размер кристалла	0.070 x 0.060 x 0.005 мм^3
Тета-диапазон для сбора данных	от 2.407 до 68.401°.
Диапазон индексов	-10<=h<=10, -16<=k<=16, -22<=l<=22
Собранные отражения	76934
Независимые отражения	15381 [R(int) = 0.0650]
Полнота до тета = 67.679°	100.0 %
Метод уточнения	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2
Данные/ограничения/параметры	15381 / 1400 / 1272
Критерий согласия по F^2	1.003
Заключительные индексы R [I>2сигма(I)]	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1120
R индексы (все данные)	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1185
Параметры абсолютной структуры	0.015(11)
Коэффициент экстинкции	н/д
Наибольшая разница пик/дыра	0.462 и -0.430 e.Å^{-3}

Определение абсолютной конфигурации Примера 61.2

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид

Кристаллографические данные Примера 61.2, а также фигура, изображающая тепловые эллипсоиды и нумерацию структуры, показаны в Таблице 15 и на Фигуре 8. Бесцветные кристаллы Примера 61.2 получали путем медленного упаривания из ацетонитрильного раствора. Монокристалл устанавливали на криопетлю, используя защитное масло. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов собирали при 100 K на системе Rigaku XtaLAB Synergy S с каппа-гониометром и гибридным детектором фотонов HyPix-6000HE, используя рентгеновское излучение Cu (CuKα = 1.54178 Å). Данные интегрировали с помощью программы CrysAlisPRO. SHELXM использовали для решения структуры, а SHELXL использовали для уточнения по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2. В асимметричном звене восемь молекул Примера 61.2 и две молекулы воды. Все другие атомы, не являющиеся водородом, были уточнены анизотропно. Все атомы водорода добавляли в расчетные положения и уточняли на основе их резидентных атомов. Положение атомов водорода, присоединенных к атомам азота амина и амида,

определяли на разностной карте Фурье и размещали вручную, либо уточняли с использованием модели "наездника". Изотропные температурные факторы атомов водорода были уточнены как в 1.2 и 1.5 раза превышающие величину температурных факторов соответствующих тяжелых атомов, соответственно. Абсолютная стереохимия (R-конфигурация) может быть однозначно присвоена при параметре Флэка, равном 0.027(11). Для представления молекул использовали программу XP.

Таблица 15: Данные кристалла и уточнение структуры для Пример 61.2

Идентификационный код	Пример 61.2
Эмпирическая формула	C19 H20 F N4 O2 S + 0.1875 H2 O
Молекулярная масса по формуле	390.45
Температура	100(2) K
Длина волны	1.54178 Å
Кристаллическая система	Тетрагональная
Пространственная группа	P4(1)
Параметры элементарной ячейки	a = 17.135 Å a= 90°. b = 17.135 Å b= 90°. c = 49.3911(2) Å g = 90°.
Объем	14502.48(6) $Å^3$
Z	32
Плотность (расчетная)	1.431 $Мг/м^3$
Коэффициент абсорбции	1.886 $мм^{-1}$
F(000)	6544
Размер кристалла	0,3 x 0,2 x 0,1 $мм^3$
Тета-диапазон для сбора данных	от 2.58 до 77.25°.
Диапазон индексов	-14<=h<=15, 0<=k<=21, -59<=l<=61
Собранные отражения	178451
Независимые отражения	26790 [R(int) = 0.0513]
Полнота до тета = 77.25°	91.2 %
Метод уточнения	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2
Данные/ограничения/параметры	26790 / 1889 / 2043

Критерий согласия по F^2	1.315
Заключительные индексы R [I>2сигма(I)]	R1 = 0.0508, wR2 = 0.1276
R индексы (все данные)	R1 = 0.0538, wR2 = 0.1292
Параметры абсолютной структуры	0.027(11)
Наибольшая разница пик/дыра	0.475 и -0.425 e.Å^{-3}

Определение абсолютной конфигурации Примера 62.2

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид

Кристаллографические данные Примера 62.2, а также фигура, изображающая тепловые эллипсоиды и нумерацию структуры, показаны в Таблице 16 и на Фигуре 9. Бесцветные кристаллы Примера 62.2 уже присутствовали в очищенном образце. Монокристалл устанавливали на криопетлю, используя защитное масло. Данные рентгеновской дифракции монокристаллов собирали при 100 K на системе Rigaku XtaLAB Synergy S с каппа-гониометром и гибридным детектором фотонов HyPix-6000HE, используя рентгеновское излучение Cu (CuKα = 1.54178 Å). Данные интегрировали с помощью программы CrysAlisPRO. SHELXM использовали для решения структуры, а SHELXL использовали для уточнения по методу наименьших квадратов в полноматричном приближении по F2. В асимметричном звене присутствуют две молекулы Примера 62.2. Все другие атомы, не являющиеся водородом, были уточнены анизотропно. Все атомы водорода добавляли в расчетные положения и уточняли на основе их резидентных атомов. Положение атомов водорода, присоединенных к атомам азота, определяли на разностной карте Фурье и размещали вручную. Изотропные температурные факторы атомов водорода были уточнены как в 1.2 и 1.5 раза превышающие величину температурных факторов соответствующих тяжелых атомов, соответственно. Абсолютная стереохимия (R-конфигурация) может быть однозначно присвоена при параметре Флэка, равном 0.004(3). Для представления молекул использовали программу XP.

Таблица 16: Данные кристалла и уточнение структуры для Пример 62.2

Идентификационный код	Пример 62.2
Эмпирическая формула	C40 H38 F2 N8 O6 S2
Молекулярная масса по формуле	828.90
Температура	100(2) K
Длина волны	1.54184 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	I2
Параметры элементарной ячейки	a = 14.128 Å a= 90°.
	b = 13.01730(10) Å b= 92.60°.
	c = 21.74910(10) Å g = 90°.
Объем	3995.63(4) $Å^3$
Z	4
Плотность (расчетная)	1.378 $Мг/м^3$
Коэффициент абсорбции	1.778 $мм^{-1}$
F(000)	1728
Размер кристалла	0.100 x 0.070 x 0.020 $мм^3$
Тета-диапазон для сбора данных	от 3.656 до 77.353°.
Диапазон индексов	-17<=h<=17, -16<=k<=15, -27<=l<=27
Собранные отражения	75900
Независимые отражения	8071 [R(int) = 0.0302]
Полнота до тета = 67.684°	100.0 %
Метод уточнения	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2
Данные/ограничения/параметры	8071 / 1 / 551
Критерий согласия по F^2	1.065
Заключительные индексы R [I>2сигма(I)]	R1 = 0.0226, wR2 = 0.0591
R индексы (все данные)	R1 = 0.0227, wR2 = 0.0592
Параметры абсолютной структуры	-0.004(3)
Коэффициент экстинкции	н/д
Наибольшая разница пик/дыра	0.151 и -0.239 $e.Å^{-3}$

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В Таблице 17 ниже перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе "Анализы", поскольку они не поясняются в основном тексте. Другие сокращения имеют значения, по существу обычные для специалиста в данной области техники.

Таблица 17: Сокращения

нл	нанолитр
мкл	микролитр
мл	миллилитр
нМ	наномолярный
мкМ	микромолярный
мМ	миллимолярный
мин	минута(-ы)
с	секунда(-ы)
кДа	килодальтон
MW	молекулярная масса
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
АДФ	аденозиндифосфат
АТФ	аденозинтрифосфат
FCS	фетальная телячья сыворотка
FBS	фетальная бычья сыворотка
PBS	физиологический раствор с фосфатным буфером
RPMI	онкологический институт имени Розуэлла Парка (среда для выращивания культур клеток, разработанная в данном институте)
ACK лизирующий буфер	буфер для лизиса хлорид аммония-калия
DMEM	среда Игла в модификации Дульбекко
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота
MOPS	3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота
Пен/Стреп	пенициллин и стрептомицин
HBS-P+	буфер, содержащий 0.1 M HEPES, 1.5 M NaCl и 0.5% об./об. поверхностно-активного вещества P20
DTT	DL-Дитиотреитол

BGG	бычий гамма-глобулин
PBMC	мононуклеарные клетки периферической крови
APC	антиген-презентирующие клетки
CD	кластер дифференцировки
IgG	иммуноглобулин G
OKT3	моноклональное антитело CD3
Flag-метка	аминокислотная последовательность DYKDDDDK
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
CFSE	сложный сукцинимидиловый эфир карбоксифлуоресцеина
OVA	антиген яичного белка
FACS	сортировка флуоресцентно-активированных клеток
п/к	подкожное
в/в	внутривенное
в/б	внутрибрюшинное
н.о.	не определяли

Примеры тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются либо в виде средних значений, либо в виде медианных значений, где

• среднее значение, называемое также средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, деленную на число тестирований, и

• медианное значение представляет собой срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Активность *in vitro* соединений настоящего изобретения можно продемонстрировать в следующих анализах:

Анализ ингибирования активности DGKζ киназы человека

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения в отношении диацилглицеринкиназы дзета (DGKζ) человека количественно определяли с использованием анализа киназной активности DGKζ человека, как описано в следующих параграфах. По существу, ферментативную активность измеряли путем количественного определения аденозиндифосфата (АДФ), образующегося в качестве побочного продукта ферментативной реакции, с помощью набора "ADP-Glo™ Kinase Assay" от компании Promega. Эта система детектирования работает следующим образом: На первой стадии аденозинтрифосфат (АТФ), не израсходованный в киназной реакции, количественно превращают в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) с использованием аденилатциклазы ("ADP-Glo-реагент"), затем аденилатциклазу останавливают и АДФ, образованный в киназной реакции, превращают в АТФ, который вслед за этим генерирует в реакции с участием люциферазы сигнал тлеющей люминесценции ("реагент для детектирования киназы").

С-концевую Flag-меченную, рекомбинантную полноразмерную DGKζ человека (самостоятельно экспрессированную в клетках насекомых, инфицированных бакуловирусом, очищенную с использованием метода белковой преципитации с антителами к Flag и эксклюзионной хроматографии по размеру) использовали в качестве фермента. В качестве альтернативы можно использовать коммерчески доступный фермент от Carnabio. В качестве субстрата для киназы использовали 1,2-диолеоил-*sn*-глицерин, восстановленный в мицеллах октил-β-D-глюкопиранозида. Для получения мицелл, 1 объем 16.1 мМ раствора 1,2-диолеоил-*sn*-глицерина (Avanti, кат. № O8001-25G) в хлороформе медленно упаривали, используя поток азота. Вслед за этим добавляли 22.55 объема 510 мМ раствора октил-β-D-глюкопиранозида (Sigma-Aldrich, кат. № O8001-10G) в 50 мМ буфере MOPS (pH 7.4), и смесь обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне в течение 20 с. Затем добавляли 35 объемов 50 мМ буфера MOPS (pH 7.4) с получением 0.28 мМ раствора 1,2-диолеоил-sn-глицерина и 200 мМ октил-β-D-глюкопиранозида, который разделяли на аликвоты, подвергали быстрой заморозке в жидком азоте,

и хранили при температуре -20°C до использования. Для каждого эксперимента свежую аликвоту быстро оттаивали и разбавляли в 24 раза водным буфером для анализа (описанным ниже), содержащим 95.7 мкМ аденозинтрифосфат (Promega), с получением 1.67-кратно концентрированного раствора субстрата.

Для анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО, Sigma) пипетировали либо в белый 1536-луночный, либо в белый малообъемный 384-луночный микротитрационный планшет (оба Greiner Bio-One, Фриккенхаузен, Германия). Вслед за этим в лунки добавляли 2 мкл раствора DGKζ человека в водном буфере для анализа [50 мМ (3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота (MOPS, pH 7.4, Sigma-Aldrich), 1 мМ дитиотреитол (DTT, Sigma-Aldrich), 100 мМ NaCl (Sigma-Aldrich), 10 мМ $MgCl_2$ (Sigma-Aldrich), 0.1 % (мас./об.) бычьего гамма-глобулина (BGG, Sigma-Aldrich), 1 мкМ $CaCl_2$ (Sigma-Aldrich)], и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C для обеспечения предварительного связывания тестируемых соединений с ферментом. Реакцию инициировали путем добавления 3 мкл раствора субстрата [приготовление описано выше; 11.7 мкМ 1,2-диолеоил-*sn*-глицерин (=> конечная конц. 5 мкл анализируемого объема составляла 7 мкМ), 8.33 мМ октил-β-D-глюкопиранозид (=> конечная конц. в 5 мкл анализируемого объема составляла 5 мМ), и 91.67 мкМ аденозинтрифосфат (=> конечная конц. в 5 мкл анализируемого объема составляла 55 мкМ) в буфере для анализа], и полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение времени реакции 20 мин. Концентрацию DGKζ регулировали в зависимости от активности партии фермента и выбирали подходящей для получения данных анализа в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла приблизительно 0.1 нМ. Реакцию останавливали путем добавления 2.5 мкл "ADP-Glo-реагента" (1 к 1.5 разбавленного водой), и полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение 1 ч для превращения АТФ, не израсходованного в киназной реакции, полностью в цАМФ. Вслед за этим добавляли 2.5 мкл "реагента для детектирования киназы" (в 1.2 раза более концентрированного, чем рекомендовано производителем), полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение 1 ч, и затем измеряли люминесценцию с помощью подходящего измерительного прибора (например,

Viewlux™ от Perkin-Elmer). Количество испускаемого света принимали за меру количества образовавшегося АДФ, и таким образом, активности DGKζ.

Данные нормировали (ферментативная реакция без ингибитора = ингибирование 0 %, все остальные компоненты для анализа, но без фермента = ингибирование 100 %). Обычно тестируемые соединения тестировали на одном и том же микротитрационном планшете при 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.07 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ, 0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.9 нМ, 0.25 нМ и 0.07 нМ, серии разведений приготовляли отдельно перед анализом на уровне 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разведений, точные концентрации могли варьироваться в зависимости от используемых пипетторов) в двух повторностях для каждой концентрации, и рассчитывали значения IC_{50}, используя программное обеспечение Genedata Screener™.

Таблица 18: Значения IC_{50} соединений примеров в *in vitro* анализах ингибирования активности DGKζ киназы человека.

Номер примера	IC_{50} [нМ]
1	946
2	935
3	927
4	833
5	757
6	740
7	705
8	618
9	536
10	425
11	406
12	364
13	357
14	334
15	266
16	283
17	261

Номер примера	IC_{50} [нМ]
18	207
19	200
20	161
21	142
21.1	5510
21.2	51
22	130
23	130
24	115
25	101
26	74.8
27	69.6
27.1	8650
27.2	43.6
28	61
29	58.4
29.1	12500
29.2	46.2
30	57.5
31	43.5
32	38.7
33	42.8
33.1	8610
33.2	22.8
34	34.4
35	25.3
36	22.2
37	19.8
37.1	2000
37.2	9.46
38	19.3
38.1	2000

Номер примера	IC_{50} [нМ]
38.2	7.37
39	19
40	15.4
40.1	792
40.2	7.08
41	13.5
41.1	2930
41.2	7.73
42	11.3
43	11.1
43.1	2730
43.2	5.93
44	8.83
44.1	1390
44.2	6.72
45	338
45.1	201
45.2	8910
45.3	1050
45.4	> 20000
46	7.07
46.1	1470
46.2	5.69
47	3.77
47.1	1020
47.2	1.96
48	3.72
48.1	1.76
48.2	120
49	2.76
49.1	1030
49.2	2.1

Номер примера	IC_{50} [нМ]
50	378
50.1	127
50.2	14300
51	16.6
51.1	8.85
51.2	872
52	99.2
52.1	72.7
52.2	11400
53	30.8
53.1	20.3
53.2	1780
54	20.7
55	9.74
55.1	6
55.2	835
56	120
56.1	50.5
56.2	7640
57	155
57.1	137
57.2	14638
58	16.7
58.1	8
58.2	1047
59	10.3
59.1	4
59.2	424
60	403
61	93.2
61.1	5180
61.2	108

Номер примера	IC_{50} [нМ]
62	32.2
62.1	4620
62.2	23.2
63	33.9
63.1	5170
63.2	18.5
64	55.8
65	101
66	363
67	2270
68	457
69	64.1
70	196
71	2310
72	985
73	148
73.1	3720
73.2	82.1
74	190
74.1	17100
74.2	81.4
75	419
75.1	> 20000
75.2	214
76	252
76.1	114
76.2	11000
77	533
77.1	234
77.2	10200
78	7220
78.1	> 20000

Номер примера	IC_{50} [нМ]
78.2	7550
79	6790
79.1	1660
79.2	2390
80	10.8
81	8.71
81.1	1020
81.2	10.1
82	89.6
83	24.3
84	24.6
85	20.3
86	759
87	8.53
88	667
89	131
90	63.3
91	701
92	16.7
93	187
94	25.7
95	39
96	31.4
97	24.7
98	73.5
99	75.8
100	176
101	329
102	506
103	41.9
104	234
105	6.45

Номер примера	IC_{50} [нМ]
106	33.3
107	77.3
108	19.4
109	51.7
110	366
111	334
112	300
113	703
114	658
115	272
116	581
117	14.9
118	22.4
119	4.54
120	16.7
121	19.9
122	9.07
123	100
124	48.3
125	44
126	28.8
127	73.1
128	72.2
129	97.1
130	46.5
131	180
132	93.3
133	42.5
134	76.8
135	49.5
136	740
137	238

Номер примера	IC_{50} [нМ]
138	61.6
139	56.9
140	37.5
141	389
142	14.5
143	12.7
144	8.79
145	2.66
146	21.6
147	291
148	76.4
149	405
150	372
151	387
152	111
153	107
154	55.6
155	200
156	231
157	190
158	6.71
159	214
160	187
160.1	115
160.2	8448
161	15
161.1	9
161.2	2573
162	22
162.1	12
162.2	6574
163	9

163.1	5
163.2	1091
164	7
164.1	5
164.2	944
165	3
165.1	2
165.2	331
166	3
166.1	2
166.2	129
167	2
167.1	3
167.2	303
168	19
169	3
169.1	3
169.2	859
170	7
170.1	5
170.2	1000
171	11
172	46
172.1	24
172.2	4892
173	25
174	51
174.1	26
174.2	3793
175	20
176	91
176.1	34
176.2	672

177	40
178	48
179	57
180	62
181	65
182	91
182.1	84
182.2	10527
183	222
184	428
184.1	297
184.2	> 20000
185	301
186	392
187	1400
187.1	553
187.2	> 20000
188	1240
189	6352
190	553
191	356
192	224
193	35
194	66
195	1000
196	128
197	90
198	88
199	396
200	70
201	25
202	69
203	381

204	73
205	54
206	48
207	22
208	672
209	45
210	69
211	183
212	41
213	42
214	16
215	279
216	32
217	41
218	64
219	13
220	219
221	31
222	108
223	235
224	45
225	252
226	87
227	393
228	218
229	193
230	199
231	662
232	112
233	267
234	1640
235	542
236	730

237	749
238	667
239	236
240	1328
241	382
242	2031
243	51
244	30
245	22
246	662
247	40
248	136
249	120
250	36
251	87
252	106
253	59
254	32
255	76
256	9
257	н.о.
258	19
259	19
260	29
261	90
262	6
263	539
264	376
265	459
266	287
267	63
268	3
269	12

270	13
271	18
272	39
273	20
274	107
275	29
276	29
277	494
278	230
279	48
280	43
281	98
282	53
283	36
284	33
285	68
285.1	34
285.2	432
286	31
287	18
288	3442
289	10
290	936
291	178
292	282

Таблица 19: Значения IC_{50} промежуточных соединений в *in vitro* анализах ингибирования активности DGKζ киназы человека.

Номер промежуточного соединения	IC_{50} [нМ]
41	> 20000
43	> 20000
62	> 20000
63	> 20000
64	> 20000

65	> 20000
66	> 20000
67	> 20000

Анализ трансактивации на репортерной клеточной линии Jurkat IL2

Анализы трансактивации проводили на клетках Jurkat, приобретенных у фирмы Promega (Promega, #CS187001), которые были стабильно трансфицированы конструктом репортерного гена люциферазы светлячка под контролем IL2-промотора. Клетки культивировали, как указано производителем. Общую популяцию клеток собирали при плотности культуры прибл. 1E+06 клеток/мл, суспендировали в криосреде для хранения (70%RPMI/20%FCS/10%ДМСО), замораживали с контролируемой скоростью -1°/мин в 1.8 мл криопробирках при плотности клеток от 1E+07 до 1E+08 клеток на пробирку, и хранили при температуре -150°C или ниже до дальнейшего использования. Замороженные клетки оттаивали и культивировали в среде при исходной плотности 3.5E+05 клеток/мл в течение 6 дней. На 6-й день клетки центрифугировали в течение 5 мин при 300 x g, среду декантировали и концентрацию клеток доводили до 5.0E+06 клеток/мл с помощью свежей среды для анализа (500 мл RPMI (Gibco, # 22400) + 5 мл L-глутамина (Sigma, #G7513) + 5 мл пенициллина/стрептомицина (Sigma #P0781) + 5 мл заменимых аминокислот (Invitrogen, #11140) + 5 мл пирувата натрия (Gibco #1136088), 5 мл FBS (Biochrom, #S0615)). Рабочий запас клеток разделяли на две части: нейтральный контроль и соединения со стимуляцией EC30, и высокий контроль со стимуляцией EC100.

Премикс антитела приготовляли путем разбавления антител к CD3 (BD Pharmingen, #555329), антител к CD28 (BD Pharmingen, #555725) и козьих антител к IgG мыши (ThermoFisher, #31160) в соотношении 1/1/4 в среде для анализа при 2-кратной конечной концентрации (конечные концентрации зависели от партии клеток и типично для нейтрального контроля составляли 0.055/0.055/0.22 мкг/мл, а для высокого контроля составляли 0.5/0.5/2 мг/мл). Растворы премиксов добавляли к клеткам в объеме 1+1 перед использованием.

50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемых соединений в ДМСО переносили в белый микротитрационный планшет для испытаний (384, Greiner Bio-One, Германия). Для этого использовали либо устройство для манипуляций с жидкостями Hummingbird (Digilab, США), либо акустическую

систему Echo (Labcyte, США). В лунки планшета для испытаний добавляли 5 мкл свежеприготовленной суспензии клеток, и инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2. После завершения инкубации в течение 4 часов, во все лунки добавляли 3 мкл реагента для анализа люциферазы Bio-Glo (Promega, #G7941, приготовленного в соответствии с рекомендациями поставщика). Планшет для испытаний инкубировали при 20°C в течение 10 мин перед измерением люминесценции в считывающем устройстве для микропланшетов (типично Pherastar от BMG, Германия, или ViewLux от Perkin-Elmer, США). Данные нормировали (нейтральный контроль = действие 0%, высокий контроль = действие 100%). Соединения тестировали в двух параллельных анализах, используя до 11 разведений с различными концентрациями (типично 20 мкМ, 5,7 мкМ, 1,6 мкМ, 0,47 мкМ, 0,13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3,1 нМ, 0,89 нМ, 0,25 нМ и 0,073 нМ). Серии разведений были приготовлены перед проведением анализа в 100-кратной концентрированной форме путем серийных разведений. Значения EC_{50} рассчитывали методом подгонки по 4 параметрам с использованием коммерческого пакета программного обеспечения (Genedata Analyzer, Швейцария).

Поликлональная активация PBMC человека

Для выполнения исследования действия ингибиторов DGKζ настоящего изобретения на секрецию IL-2 и IFN-γ мононуклеарными клетками периферической крови человека (PBMC) выполняли 24 ч анализ PBMC человека в виде скринингового анализа. Для этого 96-луночный плоскодонный планшет покрывали при субоптимальных условиях стимуляции (EC 10-30) антителом aCD3 человека (Invitrogen, клон OKT3) в 50 мкл PBS/лунку при температуре 4°C в течение ночи. PBMC из образцов лейкафереза, выделенные и замороженные в жидком N_2, оттаивали и ресуспендировали в культуральной среде (X-Vivo-20). Высевали 4 x 10^5 клеток/лунку. Лунки обрабатывали соответствующими концентрациями ингибиторов DGKζ настоящего изобретения (полученными при ступенчатом 5-кратном разведении от 10 мкМ до 3 нМ), а конечная концентрация ДМСО на лунку составляла 0.1%. Значение, полученное для среды + ДМСО (0.1%) использовали в качестве исходного значения. В качестве положительных контролей использовали 1000 нг/мл aCD3 + aCD28 (1 мкг/мл) и эталонный ингибитор DGKζ. Спустя 24 ч среду собирали, и выполняли hIL-2

или hIFN-γ анализы ELISA. Рассчитывали следующие параметры: значение EC_{50}, концентрация при увеличении на 50%; максимальное увеличение в % и соответствующая концентрация и максимальное действие, нормированное к максимальной концентрации (10 мкМ) выбранного эталонного ингибитора DGKζ.

In vitro активация мышиных OT-I антиген-специфических Т-клеток

Для выполнения исследования действия ингибиторов DGKζ настоящего изобретения в мышиных антиген-специфических Т-клетках, селезенки и лимфатические узлы OT-I мышей собирали и перетирали через 40 мкм клеточное сито и инкубировали в течение 1 мин в 1 мл лизирующего буфера ACK (Gibco)/селезенку. $4x10^6$ клеток/мл инкубировали в среде, содержащей 0.05 нг/мл SIINFEKL (фигура 2) в 50 мл пробирке Falcon при 37°C в течение 30 мин. После этого клетки центрифугировали, и $4x10^6$ клеток/мл ресуспендировали в свежей среде (DMEM; 10% FCS, 1% Пен/Стреп, 0.1% β-меркаптоэтанола, 1% HEPES). $4x10^5$ клеток на лунку высевали в 96-луночный круглодонный планшет. Лунки обрабатывали соответствующими концентрациями ингибиторов DGKζ настоящего изобретения (полученными при ступенчатом 5-кратном разведении от 10 мкМ до 3 нМ) при конечной концентрации ДМСО 0.1%. Значение, полученное для среды + ДМСО (0.1%) использовали в качестве исходного значения. В качестве положительных контролей использовали клетки, инкубированные с 4x концентрацией SIINFEKL (0.2 нг/мл) и эталонным ингибитором DGKζ. Планшеты центрифугировали для уменьшения расстояния между Т-клетками и APC перед инкубированием. Спустя 24 ч среду собирали, и выполняли mIL-2 или mIFN-γ анализы ELISA. Рассчитывали следующие параметры: значение EC_{50}, концентрация при увеличении на 50%; максимальное увеличение в %, и соответствующая концентрация и максимальное действие, нормированное к максимальной концентрации (10 мкМ) выбранного эталонного ингибитора DGKζ.

Анализ DGKζ поверхностного плазмонного резонансного взаимодействия

Способность соединений, описанных в данном изобретении, связываться с DGKζ, определяли с использованием поверхностного плазмонного резонанса

(SPR). Это позволяет количественно определить связывание с точки зрения равновесной константы диссоциации (K_D [M]), а также констант скорости ассоциации и диссоциации (k_{on} [1/M·c] и k_{off} [1/c], соответственно). Измерения проводили, используя устройство Biacore® T200, Biacore® S200 или Biacore® 8K (GE Healthcare).

Все буферы, описанные в этом разделе, приготавливали с помощью 10 x буфера HBS-P+ (GE Healthcare, #BR100671), дополненного дополнительными компонентами буфера, как указано ниже - дитиотреитолом (DTT от Sigma, #D0632-25G), аденозин 5'-трифосфатом (АТФ от Sigma, #A26209-10G), $MgCl_2$ (Sigma, #M1028-100ML), диметилсульфоксидом (ДМСО от Biomol, #54686.500).

Для SPR измерений, рекомбинантную и биотинилированную DGKζ человека (полученную от Carna Biosciences, номер продукта: 12-410-20N) иммобилизовали с помощью взаимодействия стрептавидин-биотин на Series S Sensor Chip SA (GE Healthcare, # BR-1005-31). Вкратце, DGKζ разбавляли до концентрации 10 мкг/мл в буфере для иммобилизации (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0.05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, 2 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, pH 7.4), и захватывали на SA Chip поверхность, используя скорость потока 10 мкл/мин в течение 500 секунд при температуре 10°C. Типично достигали уровней иммобилизации приблизительно 6000 RU. Эталонная поверхность состояла из стрептавидиновой поверхности без иммобилизованного белка. Соединения разбавляли, исходя из 10 мМ исходного раствора в ДМСО, используя подвижный буфер (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0.05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, 2 мМ $MgCl_2$, 1 мМ DTT, 0.2 мМ АТФ и 1% об./об. ДМСО, pH 7.4). Для проведения измерений SPR-связывания серийные разведения (типично разведения 1:3, которые приводили к получению 8 концентраций вплоть до 2 мкМ или 20 мкМ) инжектировали поверх иммобилизованного белка. Аффинность связывания и кинетику измеряли при 18°C и при скорости потока 100 мкл/мин.

Вариант анализа с дополнительной стадией регенерации выполняли путем впрыскивания буфера регенерации без АТФ (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 0.05% об./об. поверхностно-активного вещества P20, 1 мМ DTT и 1% об./об. ДМСО, pH 7.4) в течение 200 с при скорости потока 30 мкл/мин.

Сенсорограммы с двумя контрольными источниками подгоняли к механизму простой обратимой реакции Ленгмюра 1:1, реализованному в

программном обеспечении для выполнения оценки Biacore® T200, S200 и 8K (Biacore T200 Evaluation Software version 2.0, Biacore S200 Evaluation Software version 1.0, Biacore 8K Evaluation Software, GE Healthcare).

Экспрессия DGKζ в клетках насекомых с использованием бакуловирусной системы

Экспрессионный конструкт:

кДНК, кодирующую полноразмерную последовательность DGKζ человека (Uniprot **Q13574-2**), оптимизировали для экспрессии в эукариотических клетках и синтезировали с помощью технологии GeneArt от Life Technologies.

Последовательность ДНК кодировала следующую последовательность:

Конструкт DGKζ_hu, аминокислоты M1 - V928

Дополнительно экспрессионный конструкт кодировал: ДНК последовательность Козак для инициирования трансляции (GCCACC), стартовый кодон трансляции для метионина с последующей аминокислотой - глицином, Flag (DYKDDDDK) последовательность на N-конце DGKζ, и два стоп-кодона на C-конце DGKζ и, кроме того, 5' и 3' att-ДНК последовательности для Gateway-клонирования.

Конструкт DGKζ субклонировали, используя технологию Gateway, в принимающий вектор pD-INS. Вектор pD-INS представляет собой бакуловирусный вектор переноса (на основе вектора pVL1393, Pharmingen), который обеспечивает возможность экспрессии белка Flag-DGKζ. Соответствующий белок был назван DGKz_hu_1.

Создание рекомбинантного бакуловируса

Вектор переноса DGKζ котрансфицировали в Sf9 клетки с бакуловирусной ДНК (Flashbac Gold DNA, Oxford Expression Technologies), используя Fugene HD (Roche). Спустя 5 дней супернатант трансфицированных клеток, которые содержали рекомбинантный бакуловирус, кодирующий различные белки DGK, использовали для дальнейшего инфицирования Sf9 клеток для амплификации вируса, при этом титр вируса контролировали, используя количественную ПЦР.

Экспрессия DGKζ в Sf9 клетках с использованием биореактора

Клетки Sf9, культивированные (среда Insect-xpress, Lonza, 27 °C) в волновом биореакторе с одноразовым культуральным мешочком, инфицировали при плотности клеток 10^6 клеток/мл одним из исходных запасов

рекомбинантного бакуловируса при множественности заражения 1, и инкубировали в течение 72 ч. Вслед за этим клетки собирали путем центрифугирования (800 x g) и клеточную массу замораживали при -80 °C.

Очистка белка DGKz_hu_1:

Очистку белка DGKz_hu_1 успешно выполняли с помощью двухстадийной методики хроматографии следующим образом.

Осажденные клетки (из 8 л клеточной культуры) ресуспендировали в лизирующем буфере (25 мМ Tris HCl 8.0; 500 мМ NaCl; 250 мМ сахароза, 1 мМ DTT; 0.1 % Тритон X-100; полный коктейль ингибиторов протеаз (Roche)) и лизировали, выполняя цикл замораживания-оттаивания с последующей инкубацией на льду в течение 60 мин в присутствии бензоназы (25 Ед/мл). Лизат центрифугировали при 63.000 x g в течение 30 мин при температуре 4 °C. Растворимый супернатант затем инкубировали с 40 мл антитела к Flag M2 агарозе (Sigma) в пластиковой колбе при вращении в течение 16 ч при температуре 4 °C для связывания меченных белков DGKζ, вслед за этим промывали 5 x 50 мл промывочного буфера (25 мМ Tris HCl 8.0; 500 мМ NaCl; 250 мМ сахароза; 1 мМ DTT) и, в заключение, связанный белок элюировали, используя буфер для элюирования (промывочный буфер с 250 мкг/мл FLAG-пептида, инкубированный в течение 30 мин при температуре 4 °C, 3 x25 мл).

Элюированные фракции после аффинной хроматографии концентрировали (с использованием центрифужных фильтров Amicon Ultra 15, отсечка по MW 30 кДа; Millipore #UFC903024) до 25 мл и наносили на колонку для эксклюзионной хроматографии по размеру (S200 prep grade 26/60, GE Healthcare), и полученную в результате мономерную пиковую фракцию собирали, объединяли и снова концентрировали. Промывочный буфер с 300 мМ NaCl использовали для эксклюзионной хроматографии по размеру и манипуляций с конечным концентрированным образцом. Конечная концентрация белка в образце составляла 5-10 мг/мл, а выход составлял 5 мг конечного белка на л клеточной культуры.

Активность соединений настоящего изобретения *in vivo* можно продемонстрировать в следующих анализах:

***In vivo* активация мышиных антиген-специфических Т клеток OT-I**

Пероральное введение соединений усиливало активацию антигенспецифических Т-клеток *in vivo*.

Прямое детектирования пролиферации антиген-специфических Т-клеток *in vivo* технически сложно, поскольку требует присутствия Т-клеток, специфических к распознанному антигену, а также специальной методики измерения пролиферации клеток. Оба эти требования были выполнены в модели переноса OT-I, в которой использовали прямой перенос CD8 Т-клеток, трансгенных по Т-клеточному рецептору, распознающему пептид, производный от овальбумина, в качестве антигена.

Перед переносом, Т-клетки OT-I метили флуоресцентным красителем CFSE, который разбавлялся при каждом делении клетки и, следовательно, позволял выполнить детектирование пролиферации клеток. После переноса CFSE-меченных Т-клеток, мышей вакцинировали антигеном яичного белка OVA-30 (фигура 3). Только перенесенные клетки OT-I были способны распознать OVA-антиген, представленный APC, и только эти перенесенные Т-клетки затем активировались. Проточный цитометрический анализ уровней CFSE в клетках OT-I можно комбинировать с измерением нескольких маркеров активации, таких как CD69, CD25 и PD1.

В частности, мыши дикого типа C57Bl6 получали 2x10x6 CFSE-меченных Т-клеток OT-I, и через день их вакцинировали путем внутривенного введения 2.5 мкг OVA-30. Затем мышей делили на группы, которые получали только носитель, или ингибиторы DGKζ настоящего изобретения отдельно или в комбинации с другими иммуномодулирующими средствами. Мышей лечили на протяжении от 2 до 20 дней, и состав Т-клеток (включая перенесенные клетки OT-1) селезенки, крови и лимфатических узлов анализировали с помощью FACS.

Сингенные модели опухолей *in vivo*

Мышей отправляли на исследование в возрасте 6-8 недель. Содержание животных, кормление и санитарные условия соответствовали принципам гуманного обращения с животными. Клеточные линии сингенных опухолей культивировали в соответствующей среде и расщепляли по меньшей мере 3 раза перед инокуляцией. Самкам мышей инокулировали соответствующее количество опухолевых клеток в среде или смеси среда/матригель п/к, в/в или в/б в зависимости от модели. Спустя 4-10 дней мышей рандомизировали и, когда опухоль достигала размера прибл. 40-70 мм^2, начинали терапевтическое лечение.

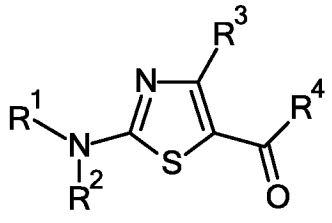
Размер опухоли измеряли, используя штангенциркуль, определяя длину (a) и ширину (b). Объем опухоли рассчитывали по формуле:

v=(a x b^2)/2

Значимость монотерапий и комбинированного лечения рассчитывали по сравнению с контрольной группой, используя двухфакторный анализ ANOVA.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



(I),

в которой:

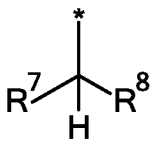
R^1 представляет собой фенильную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_1-C_6-алкокси, (фенил)-(C_1-C_3-алкокси)-, C_1-C_6-галогеналкокси, -$N(R^5)(R^6)$,

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или 6-членной гетероарильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_4$-, $-(CH_2)_2$-O-, $-(CH_2)_3$-O-, $-CH_2$-O-CH_2-, $-(CH_2)_2$-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, -O-CH_2-CF_2-O- и -O-CF_2-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила и C_1-C_3-алкокси;

R^2 представляет собой группу  ,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или 6-членную гетероарильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_6-алкила, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (5- или 6-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_3-алкила)-, ((R^9)O)-(C_1-C_6-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_3-C_7-циклоалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, ((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-алкила)-, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$, $-S(=O)_n-R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)-OR^{17}$ и 5- или 6-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одним или двумя заместителями, выбранными из атома галогена и метильной группы,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или 6-членной гетероарильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, $-O-CH_2-CF_2-O-$ и $-O-CF_2-CF_2-O-$;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-$C(=O)-$, C_3-C_4-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-$C(=O)-$, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу, выбранную из $-C(=O)-NH_2$ и $-S(=O)_2-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, (5- или 6-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_6-галогеналкила, C_2-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, ((C_1-C_3-алкил)-$C(=O)-O)-C_2$-C_3-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-$

$N(R^{20})(R^{21})$, -C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$, фенильной группы и 5- или 6-членной гетероарильной группы,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе, и 5- или 6-членная гетероарильная группа в рамках указанной (5- или 6-членный гетероарил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы и указанная 5- или 6-членная гетероарильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_3-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-C_3-алкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-O-C(=O)-, фенильной группы и 5- или 6-членной гетероарильной группы,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_7-циклоалкил в рамках указанных (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_3-алкильной)- и (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и где указанная фенильная группа и указанная 5- или 6-членная гетероарильная группа, и фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_3-алкил)-O-C(=O)-групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 5-11-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-

галогеналкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила и фенила,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-11-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-11-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, диметиламино и трифторметокси,

и где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 5-11-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила и C_1-C_4-алкокси,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_4-галогеналкокси, $-N(R^{22})(R^{23})$ и $-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})$,

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила,

(фенил)-(C_1-C_3-алкила)-, (C_1-C_4-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_4-алкокси, C_1-C_3-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_4-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

2. Соединение по пункту 1, где:

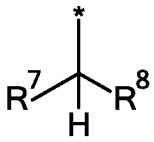
R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_4-галогеналкокси, -N(R^5)(R^6),

где фенильные группы в указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)- группах необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2$-O-, -$(CH_2)_3$-O-, -CH_2-O-CH_2-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-алкокси;

R^2 представляет собой группу 

,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, нитро, C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (5-членный гетероарил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, ((R^9)O)-(C_1-C_4-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_3-C_7-циклоалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, ((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-алкила)-, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$, $S(=O)_n-R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)-OR^{17}$ и 5-членной гетероарильной группы, которая сама необязательно замещена одной или двумя метильными группами,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из $–(CH_2)_3$-, $-(CH_2)_4$-, $-(CH_2)_2-O$-, $-(CH_2)_3-O$-, $-CH_2-O-CH_2$-, $-O-CH_2-O$-, $-O-CH_2-CH_2-O$- и $-O-CF_2-O$-;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_1-C_4-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}$, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома

фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_2-C_3-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((R^{22})(R^{23})N)-C_2-алкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_7-циклоалкил в рамках указанных (C_3-C_7-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- и (C_3-C_7-циклоалкил)-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-галогеналкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу или бициклическую азотсодержащую 5-10-членную гетероциклоалкильную группу, которые необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_1-C_2-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и моноциклической 4-7-членной гетероциклоалкильной группы;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-галогеналкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_4-галогеналкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_3-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель

независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (феноксы)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_3-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из циано, метила, трифторметила и метокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила и фенила,

где фенильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_4-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_6-алкила, C_3-C_4-алкенила, C_3-C_4-алкинила, C_1-C_3-алкокси, C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_6-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_7-циклоалкила, бициклического C_5-C_{11}-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, бициклического 5-10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель

независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

и где C_3-C_7-циклоалкил, бициклический C_5-C_{11}-циклоалкил, адамантил, моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил и бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная, нафтильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-галогеналкила, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-галогеналкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 0, 1 или 2,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где:

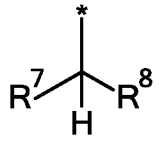
R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома, или группы,

выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, (фенил)-(C_1-C_2-алкокси)-, C_1-C_2-фторалкокси и -N(R^5)(R^6),

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-,

или

R^1 представляет собой пиразолильную группу, необязательно замещенную одной метильной группой;



R^2 представляет собой группу ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и -NH_2;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, C_1-C_3-алкила, ((R^9)O)-(C_1-C_3-алкила)-, C_1-C_3-фторалкила, -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}), -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}), S(=O)$_n$-R^{14} и -C(=O)-OR^{17},

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу, выбранную из –$(CH_2)_3$-, -O-CH_2-O- и -O-CF_2-O-;

R^5 и R^6 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^5 и R^6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси и C_1-C_2-алкила;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу -C(=O)-NH_2;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-C(=O)-O)-C_2-алкила-, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}, -C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21}), -C(=O)-N(R^{20})(R^{21}) и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_7-циклоалкила, C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы и C_3-C_7-циклоалкил в рамках C_3-C_7-циклоалкил-(C=O)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила и C_1-C_2-фторалкила,

и где фенильные группы в рамках указанных (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)-, (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-C(=O)- и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- групп необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, оксо, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_4-фторалкила, C_1-C_4-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где фенильные группы в рамках указанной (феноксы)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси,

или

R^{12} и R^{13}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

R^{14} представляет собой группу, выбранную из метила и трифторметила;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_3-алкила, незамещенного C_4-C_6-алкила, проп-2-инила, метокси, C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила,

где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из гидрокси, циано, C_1-C_3-алкокси, -N(R^{22})(R^{23}), C_3-C_6-циклоалкила, адамантила, моноциклического 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-10-членного гетероарила, где указанные фенильный и 5-10-членный гетероарильный заместители сами необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанные C_3-C_6-циклоалкильная, адамантильная и моноциклическая 4-7-членная гетероциклоалкильная группы необязательно замещены один или

два, или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из оксо, C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-,

и где указанные фенильная и 5-10-членная гетероарильная группы необязательно замещены один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

или

R^{20} и R^{21}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно является бензоконденсированной и которая необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из циано, оксо, гидрокси, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, бензила, (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-, C_3-C_4-циклоалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси, -N(R^{22})(R^{23}) и -C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

R^{22} и R^{23} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (C_1-C_2-алкил)-C(=O)-;

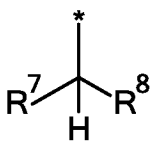
R^{24} и R^{25} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу, и

n представляет собой целое число 2,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

4. Соединение по пункту 1, 2 или 3, где:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано, C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-алкокси, C_1-C_2-фторалкокси;

R^2 представляет собой группу 

,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$, и

R^9 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила- и фенила,

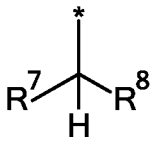
где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

5. Соединение по пункту 1, 2 или 3, где:

R^1 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и атома брома или группы, выбранной из циано, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси,

или два заместителя, присоединенных к смежным атомам углерода указанной фенильной или пиридинильной группы, вместе образуют двухвалентную группу $-O-CF_2-O-$;

R^2 представляет собой группу  ,

где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой фенильную или пиридинильную группу, необязательно замещенную один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома галогена или группы, выбранной из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, $-OR^9$, $-N(R^{10})(R^{11})$, $-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})$ и $-C(=O)-OR^{17}$;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-$C(=O)-O$)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкила)-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил и C_3-C_5-циклоалкил в рамках указанной (C_3-C_5-циклоалкил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (фенил)-(C_1-C_2-алкил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и C_1-фторалкила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-

гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-C_3-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-C_3-алкила-, (фенокси)-C_2-C_3-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или метильной группы,

и где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-C_3-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_3-алкила и фенила,

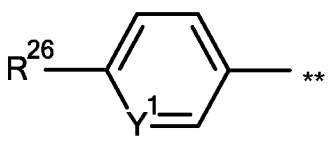
где указанная C_1-C_3-алкильная группа необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из гидрокси, C_1-C_3-алкокси и фенила, где указанный фенил сам необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

и где указанная фенильная группа необязательно замещена один, два или три раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила, метокси и трифторметокси, и

R^{21} представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу,

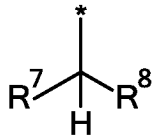
или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

6. Соединение по пункту 1, 2 или 3, где:

R^1 представляет собой группу 

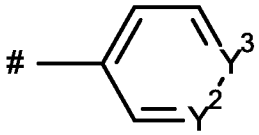
,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;



R^2 представляет собой группу , где “*” указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;



R^4 представляет собой группу , где “#” указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила, (C_1-C_2-алкокси)-C_2-алкила-, ((C_1-C_2-алкил)-$C(=O)$-O)-C_2-алкила-, $-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$, $-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})$ и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_3-C_7-циклоалкила и (бензил)-O-C(=O)-,

где C_3-C_7-циклоалкил необязательно замещен один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из метила и трифторметила,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную

гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_4-алкила, C_1-C_2-фторалкила, C_1-C_2-гидроксиалкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-алкила-, (фенокси)-C_2-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-,

где фенильные группы в рамках указанной (фенокси)-C_2-алкильной-группы и указанной (фенил)-(C_1-C_2-алкильной)- группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора или группы, выбранной из метила, трифторметила и метокси;

R^{17} представляет собой C_1-C_2-алкильную группу;

R^{18} и R^{19} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или метильную группу;

R^{20} представляет собой группу, выбранную из бензила и фенила,

где указанная фенильная группа и фенильная группа в рамках указанной бензильной группы необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

R^{21} представляет собой атом водорода или метильную группу,

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)=, -C(CN)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

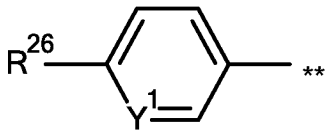
при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из метила, дифторметила, трифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси, и

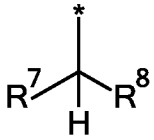
R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, C_1-C_2-фторалкила, -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}), -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}) и -C(=O)-OR^{17},

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

7. Соединение по пункту 1, 2, 3, 5 или 6, где:

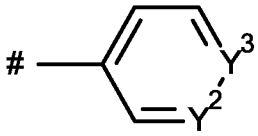
R^1 представляет собой группу  ,

где "**" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^1;

R^2 представляет собой группу  ,

где "*" указывает точку присоединения к атому азота, к которому присоединен R^2;

R^3 представляет собой группу, выбранную из метила и $-NH_2$;

R^4 представляет собой группу  ,

где "#" указывает точку присоединения к карбонильной группе, к которой присоединен R^4;

R^7 представляет собой атом водорода или C_1-C_2-алкильную группу;

R^8 представляет собой группу $-C(=O)-NH_2$;

R^9 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, бензила, C_1-C_2-фторалкила и фенила,

где фенильная группа в рамках указанной бензильной группы и указанная фенильная группа сама по себе необязательно замещены один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора и атома хлора, или группы, выбранной из циано и метила;

R^{10} и R^{11} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила и (бензил)-O-C(=O)-,

и где фенильная группа в рамках указанной группы (бензил)-O-C(=O)- необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора, атома хлора и метильной группы,

или

R^{10} и R^{11}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, представляют собой моноциклическую азотсодержащую 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена один или два раза, причем каждый заместитель независимо выбран из атома фтора или группы, выбранной из циано, метила и трифторметила;

R^{12} и R^{13} представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1-C_2-алкила, (C_1-C_4-алкокси)-C_2-алкила-, (C_1-C_2-фторалкокси)-C_2-алкила-, (феноксы)-C_2-алкила-, C_3-C_7-циклоалкила и (фенил)-(C_1-C_2-алкила)-;

Y^1 представляет собой -C(H)=, -C(F)=, -C(Cl)= или -N=;

Y^2 представляет собой -C(H)= или -N=;

Y^3 представляет собой -C(R^{27})= или -N=,

при условии, что если Y^2 представляет собой -N=, Y^3 представляет собой -C(R^{27})=, и если Y^3 представляет собой -N=, Y^2 представляет собой -C(H)=;

R^{26} представляет собой атом фтора, атом хлора или атом брома, или группу, выбранную из дифторметила, метокси, бензилокси, дифторметокси и трифторметокси, и

R^{27} представляет собой атом галогена или группу, выбранную из -OR^9, -N(R^{10})(R^{11}) и -C(=O)-N(R^{12})(R^{13}),

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

8. Соединение по пункту 1, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метокси-2-метиланилино)пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(диметиламино)анилино]пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-изопропоксианилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2,4,6-трифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-бром-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(6-метилпиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(2-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-цианоанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-хлор-3-(трифторметил)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(3-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-(диметиламино)анилино]пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-метилбензамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-метоксианилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метилсульфонилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-имидазол-1-илбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-3-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-циано-2-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(2-фтор-4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(3,4-дифторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(3,4-дихлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

(R)-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

(S)-2-[N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(трифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(индан-5-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-цианобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3,4-дихлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-этил 2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-2-метилпропаноат,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(трифторметил)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид,

(R)-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид,

(S)-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-1-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид (смесь стереоизомеров),

(2R)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1R)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

(2R)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1S)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

(2S)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1R)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

(2S)-(N-[4-амино-5-[4-[2-амино-(1S)-метил-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-2-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[5-[4-(дифторметокси)бензоил]-4-метилтиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлоранилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)анилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-фторбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метоксианилино)пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоил-1,3-тиазол-2-ил)(фенил)амино]бутанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоил-1,3-тиазол-2-ил)(4-фторфенил)амино]бутанамид,

2-(N-[4-амино-5-[4-(2-амино-1-метил-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров),

рац-2-{[4-амино-5-(4-метоксибензоил)-1,3-тиазол-2-ил](4-фторфенил)амино}бутанамид,

2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)ацетамид,

2-(N-[4-амино-5-(4-метилбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)ацетамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид,

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид,

(S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-метиланилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид,

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид,

(S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-метиланилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид,

(R)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид,

(S)-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-метиланилино)пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид,

(R)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид,

(S)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид,

(R)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид,

(S)-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(3-пиридил)амино]пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бромбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]феноксиацетат,

(R)-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]феноксиацетат,

(S)-этил 2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]феноксиацетат,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(*м*-толилметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(*о*-толилметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(3-хлорфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(3-метиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(2-морфолино-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-[2-(1-пиперидил)этиламино]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-бензил-1-пиперидил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(2-метоксиэтиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-цианоанилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(проп-2-инил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(2-метоксифенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(3-метоксифенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(2-фторфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(4-фторфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(1H-бензимидазол-2-илметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(2-пиридил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил-(1-метил-4-пиперидил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метоксиамино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(5-метилизоксазол-3-ил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(этиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(циклогексиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-3-[[2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]амино]бензамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(6-хинолиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-4-[[2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]амино]бензамид,

(2S)-1-[2-[4-[4-амино-2-(N-[2-амино-(1RS)-метил-2-оксоэтил]-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]пирролидин-2-карбоксамид (смесь двух диастереомеров),

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[этил(метил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(3-метилизоксазол-5-ил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[3-(диметиламино)пропилметиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[5-[4-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(3-пиридилметиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(2,3-дигидроксипропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров),

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метоксианилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[бензил(метил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-хлоранилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(2-хлорфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(4-хлорфенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-фторанилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(азепан-1-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[(4-метоксифенил)метиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(1-фенилэтиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров),

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(*п*-толилметиламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(2-фенилэтил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(3-метил-1-пиперидил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь стереоизомеров),

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-метил-1-пиперидил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[5-[4-[2-(4-ацетамидоанилино)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламино)этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(циклопентиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(2-изоиндолин-2-ил-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[2-фурилметил(метил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[4-(диметиламино)-1-пиперидил]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-[метил(3-пиридилметил)амино]-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(N,2-диметиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(N,4-диметиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(N,3-диметиланилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(2,2-диметилпропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

2-(N-[5-[4-[2-(1-адамантиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер),

2-(N-[5-[4-[2-(1-адамантилметиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер),

2-(N-[5-[4-[2-[2-(1-адамантил)этиламино]-2-оксоэтокси]бензоил]-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер),

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(4-хлоранилино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер),

4-[[2-[4-[4-амино-2-(4-фтор-N-[2-амино-1-метил-2-оксоэтил]анилино)тиазол-5-карбонил]фенокси]ацетил]амино]бензамид (отдельный стереоизомер),

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-((2RS),3-дигидроксипропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (смесь двух диастереомеров),

2-(N-[4-амино-5-[4-[2-оксо-2-[2-(1-пиперидил)этиламино]этокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер),

2-(N-[4-амино-5-[4-(2-амино-2-оксоэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный стереоизомер),

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(метиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-[2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси]бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-N-изопропил-2-метилпропанамид,

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксы]-2-метилпропанамид,

рац-2-(N-(5-бензоил-4-метилтиазол-2-ил)-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

рац-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат,

(R)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат,

(S)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-3,4-дифторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат,

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиэтилацетат,

рац-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат,

(R)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат,

(S)-бензил N-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]карбамат,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-бензилоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-йодбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(6-метоксипиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-феноксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-метоксианилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-нитробензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

(R)-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

(S)-2-(4-фтор-N-[5-(4-метоксибензоил)-4-метилтиазол-2-ил]анилино)пропанамид,

рац-4-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]фенил]циклопропанкарбоксамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-морфолинобензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(пиразол-1-илметил)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(диметиламино)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(4-пирролидин-1-илбензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-бензилоксианилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[3-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(пиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[5-(4-ацетамидобензоил)-4-аминотиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(2-хлорпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(2-метилпиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[2-(дифторметил)пиридин-4-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(4-пиридил)амино]пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(2-метоксипиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-фтор-4-метоксианилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-циано-3-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-броманилино)пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-этоксианилино)пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид,

рац-2-(N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-бензилоксианилино)пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)амино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-3-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-метокси-3-пиридил)амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-[6-(дифторметил)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-хлор-3-пиридил)амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-фтор-3-пиридил)амино]пропанамид,

рац-2-[(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-(6-метил-3-пиридил)амино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-фтор-3-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-3-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-3-(дифторметокси)-4-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-хлор-3-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-фтор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-хлор-4-(трифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-4-(дифторметокси)-2-фторанилино]пропанамид,

рац-2-[N-(4-амино-5-бензоилтиазол-2-ил)-2-хлор-4-(дифторметокси)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-(пиридин-4-карбонил)тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-[N-[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-(дифторметил)анилино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-[6-(трифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(4-метоксибензоил)тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-(4-хлорбензоил)тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-2-[[4-амино-5-[6-(дифторметокси)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-[6-(дифторметокси)-3-пиридил]амино]пропанамид,

рац-бензил N-[5-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-2-пиридил]карбамат,

рац-этил 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат,

рац-этил 4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]бензоат,

рац-этил 2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиl-2-метилпропаноат,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-циклогексилбензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-изопропилбензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-бензилбензамид,

4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[(2S)-2-гидроксипропил]бензамид (смесь стереоизомеров),

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-метоксиэтил)бензамид,

4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[(2R)-2-гидроксипропил]бензамид (смесь стереоизомеров),

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-циклопропилбензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-циклопентилбензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-феноксиэтил)бензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[2-(трифторметокси)этил]бензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-[2-(дифторметокси)этил]бензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-*трет*-бутоксиэтил)бензамид,

рац-4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-хлор-3-фторанилино)тиазол-5-карбонил]-N-(2-метоксиэтил)бензамид,

рац-2-[4-[4-амино-2-(N-(2-амино-1-метил-2-оксоэтил)-4-фторанилино)тиазол-5-карбонил]феноксиJ-N-[(4-хлорфенил)метил]-2-метилпропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-(6-бромпиридин-3-карбонил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-[4-(оксетан-3-ил)-1-пиперидил]пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(диметиламино)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(4,4-диметил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(3,5-диметил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(4,4-дифтор-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

рац-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(R)-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-[6-(4-циано-4-метил-1-пиперидил)пиридин-3-карбонил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид (отдельный энантиомер),

(R)-2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

(S)-2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-3,4-дифторанилино)пропанамид,

2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 1),

2-(N-[4-амино-5-(4-гидроксибензоил)тиазол-2-ил]-4-хлор-3-фторанилино)пропанамид (энантиомер 2),

2-(N-[4-амино-5-[4-(дифторметокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-гидроксианилино)пропанамид (отдельный энантиомер) и

рац-2-(N-[4-амино-5-[4-(2-гидроксиэтокси)бензоил]тиазол-2-ил]-4-фторанилино)пропанамид,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или их смесь.

9. Соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 8 для применения для лечения или профилактики заболевания.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 8 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

11. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

- один или несколько первых активных компонентов, в частности, соединений общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 8, и
- один или несколько дополнительных активных компонентов, в частности, ингибиторов иммунных контрольных точек.

12. Фармацевтическая комбинация по пункту 11, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антагонист оси aPD-1/-L1.

13. Фармацевтическая комбинация по пункту 11, где ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор DGKα.

14. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 8 для лечения или профилактики заболевания.

15. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 8 для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания.

16. Применение по пункту 9, 14 или 15, где заболевание представляет собой злокачественное новообразование или состояние с разрегулированным иммунным ответом, или нарушение, связанное с аберрантной DGKζ передачей сигналов, например, такое как опухоли жидких тканей и солидные опухоли.

Фигура 1

```
MGDYKDDDDK MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS GLQHLAPPPP TPGAPCSESE
RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR MLKSVSRRKC AACKIVVHTP CIEQLEKINF RCKPSFRESG SRNVREPTFV
RHHWVHRRRQ DGKCRHCGKG FQQKFTFHSK EIVAISCSWC KQAYHSKVSC FMLQQIEEPC SLGVHAAVVI PPTWILRARR PQNTLKASKK
KKRASFKRKS SKKGPEEGRW RPFIIRPTPS PLMKPLLVFV NPKSGGNQGA KIIQSFLWYL NPRQVFDLSQ GGPKEALEMY RKVHNLRILA
CGGDGTVGWI LSTLDQLRLK PPPPVAILPL GTGNDLARTL NWGGGYTDEP VSKILSHVEE GNVVQLDRWD LHAEPNPEAG PEDRDEGATD
RLPLDVFNNY FSLGFDAHVT LEFHESREAN PEKFNSRFRN KMFYAGTAFS DFLMGSSKDL AKHIRVVCDG MDLTPKIQDL KPQCVVFLNI
PRYCAGTMPW GHPGEHHDFE PQRHDDGYLE VIGFTMTSLA ALQVGGHGER LTQCREVVLT TSKAIPVQVD GEPCKLAASR IRIALRNQAT
MVQKAKRRSA APLHSDQQPV PEQLRIQVSR VSMHDYEALH YDKEQLKEAS VPLGTVVVPG DSDLELCRAH IERLQQEPDG AGAKSPTCQK
LSPKWCFLDA TTASRFYRID RAQEHLNYVT EIAQDEIYIL DPELLGASAR PDLPTPTSPL PTSPCSPTPR SLQGDAAPPQ GEELIEAAKR
NDFCKLQELH RAGGDLMHRD EQSRTLLHHA VSTGSKDVVR YLLDHAPPEI LDAVEENGET CLHQAAALGQ RTICHYIVEA GASLMKTDQQ
GDTPRQRAEK AQDTELAAYL ENRQHYQMIQ REDQETAV
```

Фигура 2

```
Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1               5
```

Фигура 3

```
Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1               5                   10                  15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
            20                  25                  30
```

Фигура 4

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1               5
```

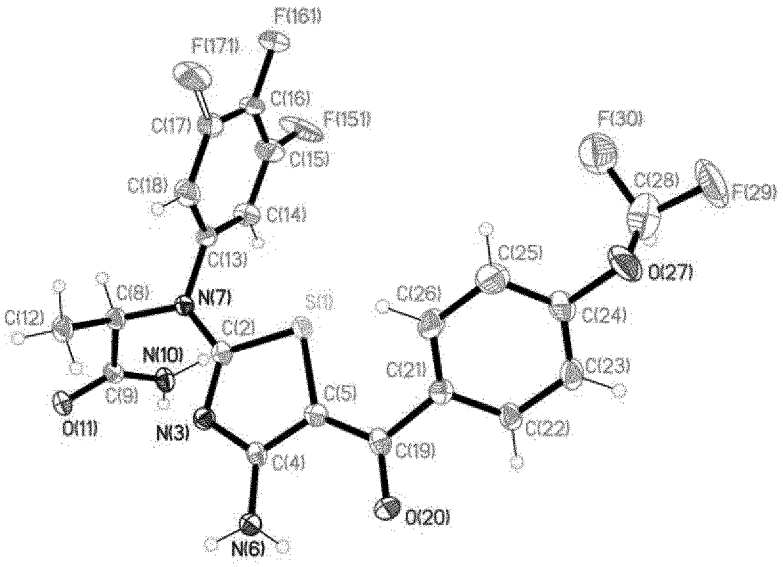
Фигура 5

```
Gly Cys Cys Ala Cys Cys
1               5
```

.

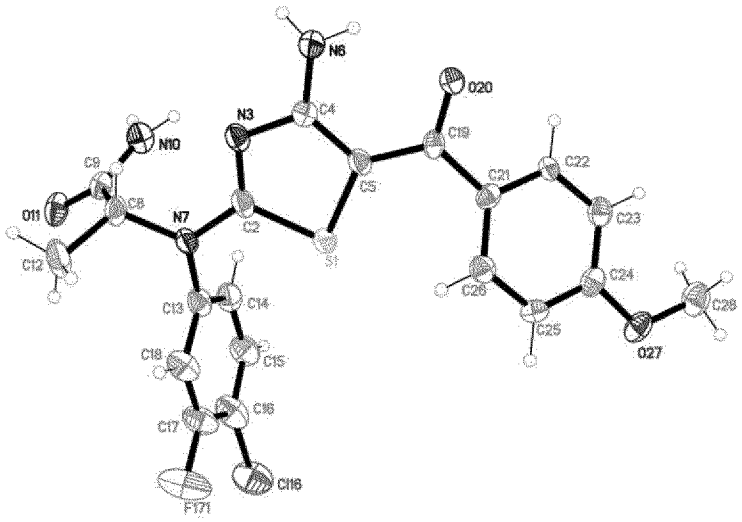
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

Фигура 6



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

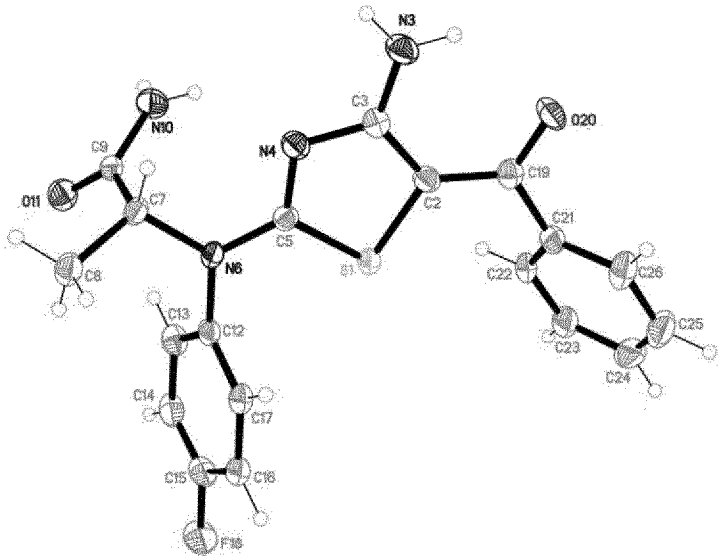
Фигура 7



.

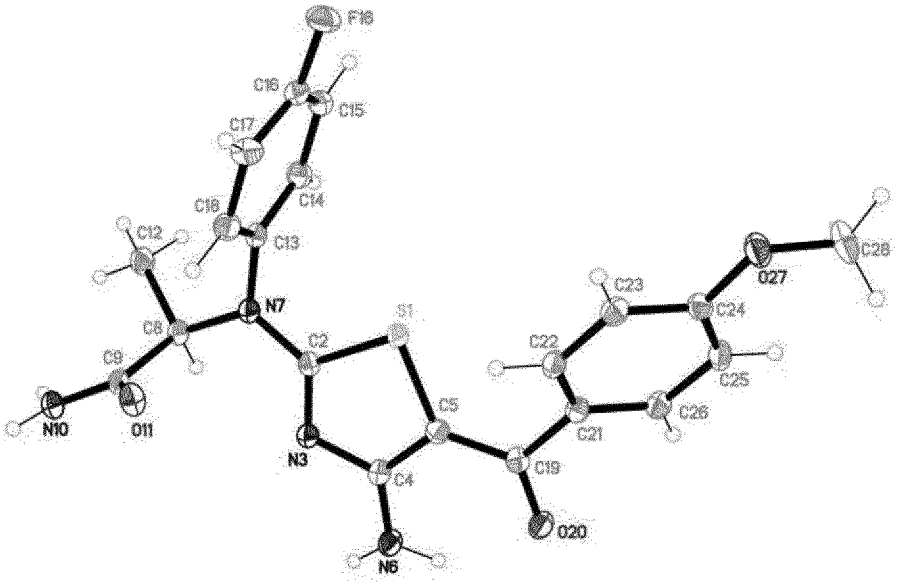
ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

Фигура 8


N3
C3
N10
O20
C9
N4
C19
O11
C7
C2
C21
C5
N6
S1
C22
C26
C8
C13
C12
C25
C23
C24
C14
C17
C15
C16
F18

.

Фигура 9


F16
C16
C15
C17
C14
C18
C13
C12
N7
C8
C2
S1
C9
C5
N10
O11
N3
C4
C19
O20
N6
C22
C23
C24
O27
C28
C25
C26
C21