

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291540** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.27

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(51) Int.Cl. *C07D 277/42* (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01) *A61K 31/421* (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
C07D 333/36 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01) *A61K 31/4168* (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ФЕНИЛ-N-(ФЕНИЛ)ТИАЗОЛ-2-АМИНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ АРИЛУГЛЕВОДОРОДНОГО РЕЦЕПТОРА (АНР) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ, НАПРИМЕР, РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С АНГИОГЕНЕЗОМ, ИЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/951,089; 63/122,075

(32) 2019.12.20; 2020.12.07

(33) US

(86) PCT/US2020/065785

(87) WO 2021/127301 2021.06.24

(71) Заявитель:

ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Кастро Альфредо К., Макговерн
Карен Дж., Бёрк Майкл (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описываются производные 4-фенил-N-(фенил)тиазол-2-амина и 4-(пиридин-3-ил)-N-(фенил)тиазол-2-амина и соответствующие тиадиазольные, тиофеновые, оксазольные, оксадиазольные, имидазольные и триазольные производные и родственные соединения, в качестве агонистов арилуглевоводородного рецептора (АНР) для лечения расстройств, связанных с ангиогенезом, таких как, например, ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, ожирение и рак, или воспалительных расстройств.

A1

202291540

202291540

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ФЕНИЛ-N-(ФЕНИЛ)ТИАЗОЛ-2-АМИНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ АРИЛУГЛЕВОДОРОДНОГО РЕЦЕПТОРА (АНР) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ, НАПРИМЕР, РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С АНГИОГЕНЕЗОМ, ИЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. § 119(e) на основании предварительной заявки на патент США № 62/951,089, поданной 20 декабря 2019 года, и предварительной заявки на патент США № 63/122,075, поданной 7 декабря 2020 года, полное содержание которых включено в данную заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

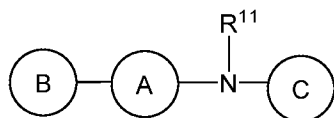
[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применимым для активации арилуглеводородного рецептора (АНР). Изобретение также обеспечивает фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций при лечении различных заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Арилуглеводородный рецептор (АНР) представляет собой индуцируемый лигандом фактор транскрипции, который опосредует ряд важных биологических и фармакологических процессов. Было показано, что агонисты АНР потенциально полезны для лечения таких заболеваний, как рак (патент US 8604067, Wang *et al.*, 2013, Cheng *et al.*, 2015), ожирение (патент US 7419992) и состояния, связанные с несбалансированными действиями иммунной системы (Quintana *et al.*, 2010, Nugent *et al.*, 2013). Также было показано, что АНР участвует в иммунной регуляции, гемопоэзе, клеточном цикле, канцерогенезе и в поддержании целостности кишечного барьера и гомеостазе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В настоящее время обнаружено, что соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве агонистов АНР. В одном из аспектов изобретение обеспечивает новое соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная такая, как определено в настоящем документе.

[0005] Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с АНР. Такие заболевания, расстройства или состояния включают, например, рак, ожирение и воспалительные расстройства, как описано в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0006] На **Фиг. 1** представлены иллюстративные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединения-агониста AHR P-2 через 4 часа, 12 часов и 24 часа.

[0007] На **Фиг. 2** представлены примерные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединений-агонистов AHR I-10, I-41, I-161 (пролекарственная форма I-10) и I-162. Соотношение экспрессии в толстой кишке:печень указывает на активность, «предпочтительную для толстой кишки».

[0008] На **Фиг. 3** представлены иллюстративные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединения-агониста AHR I-161 в различных концентрациях и через 4 часа, 12 часов и 24 часа. Данные соотношения толстая кишка:печень демонстрируют индукцию Cyp1a1 в толстой кишке при низких дозах I-161 и предпочтительную активность в толстой кишке через 24 часа после лечения однократной дозой.

[0009] На **Фиг. 4** представлены иллюстративные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединений-агонистов AHR I-10 и I-161 через 4 часа. Эти данные показывают, что, хотя индукция Cyp1a1 в толстой кишке сравнима с I-10 и I-161, I-161, пролекарственная форма I-10, имеет значительно меньшую индукцию в печени, чем активная форма I-10.

[0010] На **Фиг. 5** показано, что введение соединения-агониста AHR P-2 приводит к увеличению длины толстой кишки и улучшению оценки содержимого в модели DSS воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Активация AHR *in vivo* с помощью P-2 также подтверждается в этой модели экспрессией Cyp1a1 в толстой кишке.

[0011] На **Фиг. 6** показано, что введение соединения-агониста AHR P-2 приводит к минимальному воспалению и легкой эрозии по сравнению с контрольным носителем в модели DSS воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

[0012] На **Фиг. 7** показано, что введение соединения-агониста AHR I-41 приводит к таким же изменениям массы тела, как и введение ITE в модели DSS ВЗК.

[0013] На **Фиг. 8** показано, что введение соединения-агониста AHR I-41 приводит к активности, сравнимой с гистологической оценкой воспаления, по сравнению с введением ITE в модели DSS ВЗК.

[0014] На **Фиг. 9** показано, что введение соединения-агониста AHR P-2 приводит к увеличению массы тела и снижению массы толстой кишки в модели ВЗК с переносом Т-клеток. P-2 привело к снижению массы толстой кишки и массы на длину на 54% по сравнению с носителем в этой модели.

[0015] На **Фиг. 10** показано, что введение соединения-агониста AHR P-2 приводит к значительному уменьшению воспаления в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Активация AHR *in vivo* с помощью P-2 также подтверждается в этой модели экспрессией Cyp1a1 в толстой кишке.

[0016] На **Фиг. 11** показана активность цитокинов после введения соединения-агониста AHR P-2 в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Наблюдается значительное снижение IFN- γ , IL-1 β и MIP-3 α /CCL20.

[0017] На **Фиг. 12** показана активность цитокинов после введения соединения-агониста AHR P-2 в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Наблюдается значительное снижение GM-CSF и IL-6.

[0018] На **Фиг. 13** показана активность цитокинов после введения соединения-агониста AHR P-2 в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Наблюдается снижение уровня IL-17/IL-25 и TNF- α .

[0019] На **Фиг. 14** показано, что присутствие соединений-агонистов AHR во время индукции мышинных регуляторных Т-клеток (Treg) усиливает супрессивную функцию мышинных Treg *in vitro*.

[0020] На **Фиг. 15** показано, что присутствие соединения-агониста AHR I-10 во время индукции мышинных регуляторных Т-клеток (Treg) усиливает супрессивную функцию мышинных Treg *in vitro*.

[0021] На **Фиг. 16** показано, что соединение-агонист AHR I-10 модулирует дифференцировку клеток

Th17 человека *in vitro*. Добавление I-10 снижает уровень IL-17A+ и увеличивает уровень IL-22+ в Т-клетках человека в условиях поляризации Th17. Добавление антагониста AHR имеет противоположный эффект.

[0022] На Фиг. 17 показано, что соединение-агонист AHR I-10 приводит к снижению уровней IFN- γ , IL-17A, IL-1 β и TNF- α в образцах ВЗК человека, обработанных *ex vivo*.

[0023] На Фиг. 18A-18B показано, что соединение-агонист AHR I-161, пролекарство I-10, предпочтительное для желудочно-кишечного тракта или толстой кишки, демонстрирует эффективность на мышинной модели DSS ВЗК. Фиг. 18A. I-161 приводит к таким же изменениям массы тела и восстановлению, как и введение циклоспорина А (CSA, положительный контроль) в DSS-модели ВЗК. Фиг. 18B. I-161 демонстрирует активность во всех дозах, которая сравнима или лучше, чем CSA, и данные гистопатологии также показывают активность, сравнимую с CSA.

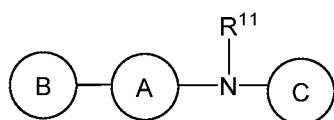
[0024] На Фиг. 19 показано, что введение соединения-агониста AHR I-161, пролекарства I-10, предпочтительного для желудочно-кишечного тракта или толстой кишки, приводит к уменьшению воспаления и эрозии в модели DSS ВЗК. I-161 также приводит к уменьшению воспаления, отека, гиперплазии и размера лимфоидных агрегатов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Подробное изложение некоторых вариантов реализации данного изобретения:

[0025] Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции можно использовать в качестве агонистов AHR. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции могут активировать AHR и, таким образом, лечить определенные заболевания, расстройства или состояния, связанные с AHR, такие как те, что описаны в настоящем документе.

[0026] В настоящее время обнаружено, что соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве агонистов AHR. В одном из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо А представляет собой optionally замещенное 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S;

Кольцо В представляет собой optionally замещенное кольцо, выбранное из фенила, 6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-3 N, 8-10-членного бициклического ароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранные из N, O или S;

Кольцо С представляет собой optionally замещенный фенил или 6-членное гетероароматическое кольцо, имеющее 1-3 N;

R¹¹ представляет собой -R, -C(O)-R^W, -C(=NR^W)-R^W, -S(O)₂-R^W или -S(O)-R^W;

R^W представляет собой -R, -N(R)₂, -NR-OR, -N(R)-N(R)₂, -N(OR)-N(R)₂, -N(R)-N(OR)R, -OR, -ON(R)₂ или -SR; и

R представляет собой водород, optionally замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, optionally

замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R.

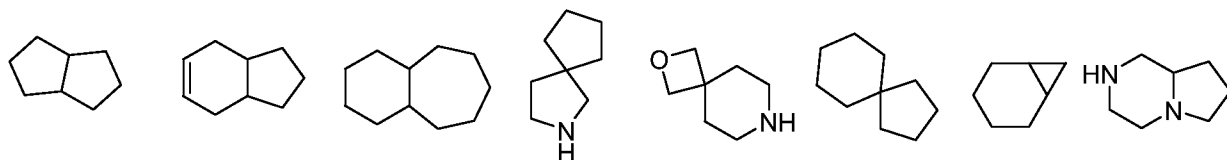
2. Соединения и Определения:

[0027] Соединения данного изобретения включают соединения, в общем описанные в данном документе, и дополнительно иллюстрированные по классам, подклассам и видам, описанным в данном описании. Как используется в данном документе, следует применять следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 75^е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th^{Ed.}, Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которой настоящим включено в качестве ссылки.

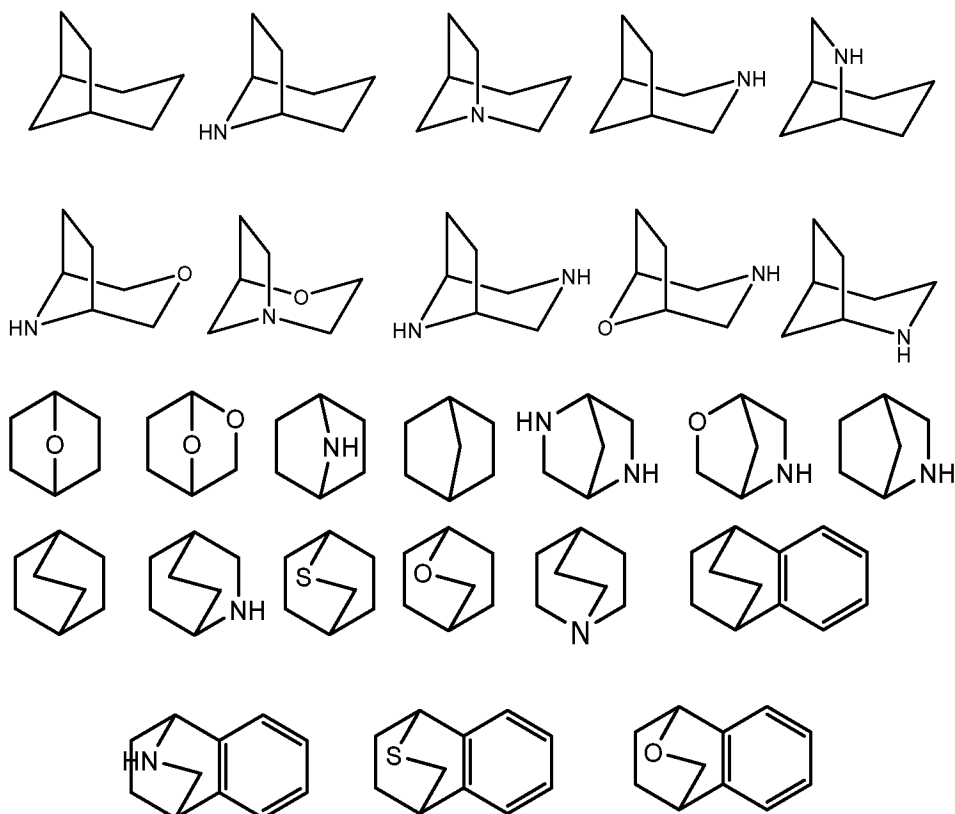
[0028] Термин «алифатическая» или «алифатическая группа», используемый в данном документе, означает линейную (*т.е.* неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, полностью насыщенный или содержащий одну или несколько единиц ненасыщенности, но не являющийся ароматическим (также именуемый в данном документе «карбоциклом», «циклоалифатическим» или «циклоалкилом»), который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, а в еще других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации, «циклоалифатический» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₆ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, *т.е.* имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, а также их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0029] Используемый в данном документе термин «бициклическое кольцо» или «бициклическая система колец» относится к любой бициклической системе колец, *т.е.* карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или имеющей одну или несколько единиц ненасыщенности, имеющей один или несколько общих атомов между двумя кольцами кольцевой системы. Таким образом, термин включает любую допустимую конденсацию колец, такую как *орто*-конденсированное или спироциклическое. Используемый в данном документе термин «гетеробициклический» представляет собой подмножество термина «бициклический», для которого требуется, чтобы один или несколько гетероатомов присутствовали в одном или обоих кольцах бицикла. Такие гетероатомы могут присутствовать в кольцевых соединениях и необязательно замещены и могут быть выбраны из азота (включая N-оксиды), кислорода,

серы (включая окисленные формы, такие как сульфоны и сульфонаты), фосфора (включая окисленные формы, такие как фосфаты), бор и т.д. В некоторых вариантах реализации, бициклическая группа имеет 7-12 членов в кольце и 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Используемый в данном документе термин «мостиковый бицикл» относится к любой бициклической кольцевой системе, *т.е.* карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, имеющей по меньшей мере один мостик. По определению ИЮПАК «мостик» - это неразветвленная цепочка атомов, или атом, или валентная связь, соединяющая две головы мостика, где «голова мостика» - это любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации, бициклическая группа с мостиковой связью имеет 7-12 членов в кольце и 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают указанные ниже группы, в которых каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, как указано для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы необязательно замещен. Примеры бициклических колец включают:



Примеры мостиковых бициклов включают:



[0030] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и

трет-бутил.

[0031] Термин "низший галогеналкил" относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена.

[0032] Термин "гетероатом" относится к одному или более атомам кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или; замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

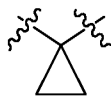
[0033] Термин «ненасыщенный», используемый в данном документе, означает, что фрагмент имеет одну или несколько единиц ненасыщенности.

[0034] Используемый в данном документе термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}), насыщенная или ненасыщенная, неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как определено в настоящем документе.

[0035] Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, *m.e.* $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или несколько метиленовых атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенных алифатических групп.

[0036] Термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе. Необязательно замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенных алифатических групп.

[0037] Используемый в данном документе термин «циклопропиленил» относится к двухвалентной



циклопропильной группе следующей структуры:

[0038] Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

[0039] Термин «арил», используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов кольца. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «арильная группа». В некоторых вариантах реализации, настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., которые могут иметь один или несколько заместителей. Также в объем термина «арил», как он используется в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и тому подобное.

[0040] Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемый отдельно или как часть большего заместителя, *например*, "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группам имеющим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10, или 14 π общих электронов в цикле; и имеющим, в дополнении к углеродным атомам, от одного до пяти гетероатомов.

Термин “гетероатом” относится к азоту, кислороду или сере, и включает любую окисленную форму азота или серы, и любую другую кватернизированную форму основного атома азота. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины “гетероарил” и “гетероар-”, как используется в данном документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо является конденсированным с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находятся на гетероароматическом кольце. Не ограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, феноксазолинил, тетрагидроизохининил, феноксазолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин “гетероарил” может использоваться взаимозаменяемо с терминами “гетероарильное кольцо”, “гетероарильная группа”, или “гетероароматический”, любой из которых включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин “гетероаралкил” относится к алкильной группе замещенной гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо необязательно замещены.

[0041] Как используется в данном документе, термины “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклический радикал” и “гетероциклическое кольцо” используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который либо насыщен, либо частично ненасыщен, и имеет, в дополнении к углеродным атомам, один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, как определено выше. При использовании ссылки на кольцевой атом азота гетероцикла, термин “азот” включает замещенный атом азота. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле), или ⁺NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

[0042] Гетероциклическое кольцо может быть связано с боковой группой через любой гетероатом или атом углерода, что приводит к стабильной структуре и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничений, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются в данном документе взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или больше арильных, гетероарильных или циклоалифатических колец, таких как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Термин “гетероциклилалкил” относится к алкильной группе замещенной гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо необязательно замещены.

[0043] Как используется в данном документе, термин “частично ненасыщенный” относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин “частично ненасыщенный” предназначен для описания колец имеющих множественные ненасыщенные

сайты, но не включает в себя арильные или гетероарильные фрагменты, как определено в данном документе.

[0044] Как описано в настоящем документе, соединения настоящего изобретения могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В общем, термин «замещенный», используемый с термином «необязательно» или без него, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении этой группы, и если в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более, чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то этот заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных настоящим изобретением, предпочтительно являются таковыми, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин «стабильный», при использовании в настоящем документе, относится к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий их получения, обнаружения и, в некоторых вариантах, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, описанных в настоящем документе.

[0045] Каждый необязательный заместитель на замещаемом атоме углерода представляет собой моновалентный заместитель независимо выбираемый из галогена; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен R° ; $-CH=CHPh$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-S(O)(NR^\circ)R^\circ$; $-S(O)_2N=C(NR^\circ_2)_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$; или $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$.

[0046] Каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых случая R° , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены двухвалентным заместителем у насыщенного атома углерода R° , выбранным из $=O$ и $=S$; или каждый R° необязательно замещен одновалентным заместителем, независимо выбранным из галогена, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(галогенR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(галогенR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$ или $-SSR^\bullet$.

[0047] Каждый $R^\bullet$ независимо выбирают из C_{1-4} алифатического, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома,

независимо выбранные из азота, кислорода или серы, и где каждый $R^\bullet$ является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или несколькими галогенами; или где необязательный заместитель у насыщенного углерода представляет собой двухвалентный заместитель, независимо выбранный из $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, или двухвалентный заместитель, связанный с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы представляют собой $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждое независимое появление R^* выбрано из водорода, C_{1-6} -алифатической группы или незамещенного 5–6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы.

[0048] Когда R^* представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, R^* необязательно замещен галогеном, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ независимо выбирают из C_{1-4} -алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, и где каждый $R^\bullet$ незамещен или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или несколькими галогенами.

[0049] Необязательный заместитель замещаемого азота независимо представляет собой $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый $R^\dagger$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} -алифатическую группу, незамещенную $-OPh$ или незамещенное 5–6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, или, два независимых появления $R^\dagger$, взятые вместе с их промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3–12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы; где, когда $R^\dagger$ представляет собой C_{1-6} -алифатическую группу, $R^\dagger$ необязательно замещен галогеном, $-R^\bullet$, $-(\text{гало}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{гало}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ независимо выбран из C_{1-4} -алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода или серы, и где каждый $R^\bullet$ незамещен или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или несколькими галогенами.

[0050] Как используется в данном документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобное, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, SM Berge *et al.*, подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, включенной в настоящий документ в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей, полученных добавлением кислот, являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем использования других

способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидрокси-этансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканонатные, валератные соли и т.п.

[0051] Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Типичные соли щелочного или щелочноземельного металла включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, в случае необходимости, нетоксичный аммоний, четвертичный аммоний, катионы амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

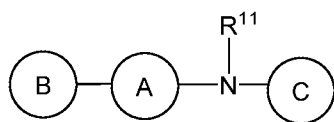
[0052] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также означают включение всех изомерных (*например*, энантиомерной, диастереомерной и геометрической (или конформационной)) форм структуры; например, R и S конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеров двойной связи, и (Z) и (E) конформационных изомеров. Таким образом, один стереохимический изомер, а также энантиомерная, диастереомерная и геометрическая (или конформационная) смесь настоящих соединений находятся в пределах объема изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению находятся в пределах объема изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, описанные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, где происходит замена водорода на дейтерий или тритий, или замена углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем данного изобретения. Такие соединения полезны, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0053] Используемый в данном документе термин «агонист» определяется как соединение, которое связывается с AHR и/или активирует его с измеримой аффинностью. В некоторых вариантах реализации, агонист имеет IC_{50} и/или константу связывания менее около 100 мкМ, менее около 50 мкМ, менее около 1 мкМ, менее около 500 нМ, менее около 100 нМ, менее около 10 нМ или менее около 1 нМ.

[0054] Термины «измеримая аффинность» и «измеримая активация», используемые в данном документе, означают измеримое изменение активности AHR между образцом, содержащим соединение по настоящему изобретению или его композицию, и AHR, и эквивалентным образцом, содержащим AHR, в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание примеров вариантов реализации изобретения:

[0055] В одном из аспектов, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо А представляет собой optionally замещенное 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S;

Кольцо В представляет собой optionally замещенное кольцо, выбранное из фенила, 6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-3 N, 8-10-членного бициклического ароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранные из N, O или S;

Кольцо С представляет собой optionally замещенный фенил или 6-членное гетероароматическое кольцо, имеющее 1-3 N;

R¹¹ представляет собой -R, -C(O)-R^W, -C(=NR^W)-R^W, -S(O)₂-R^W или -S(O)-R^W;

R^W представляет собой -R, -N(R)₂, -NR-OR, -N(R)-N(R)₂, -N(OR)-N(R)₂, -N(R)-N(OR)R, -OR, -ON(R)₂ или -SR; и

R представляет собой водород, optionally замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, optionally замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или optionally замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R.

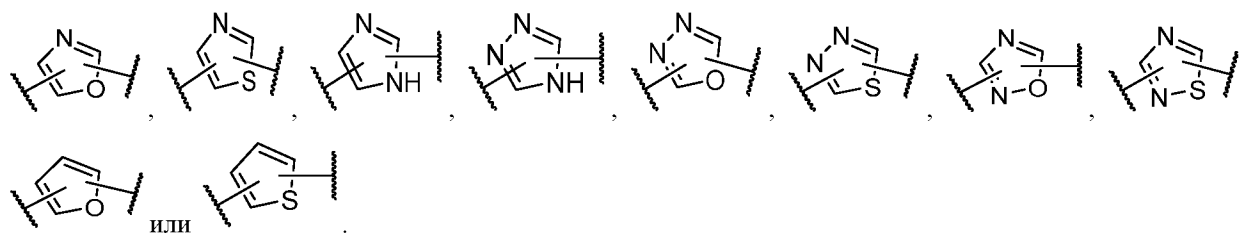
[0056] Как определено в общем выше, Кольцо А представляет собой optionally замещенное 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S.

[0057] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой незамещенное 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S. В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, который 1 или 2 раза замещен R¹², где каждый R¹² независимо представляет собой optional заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

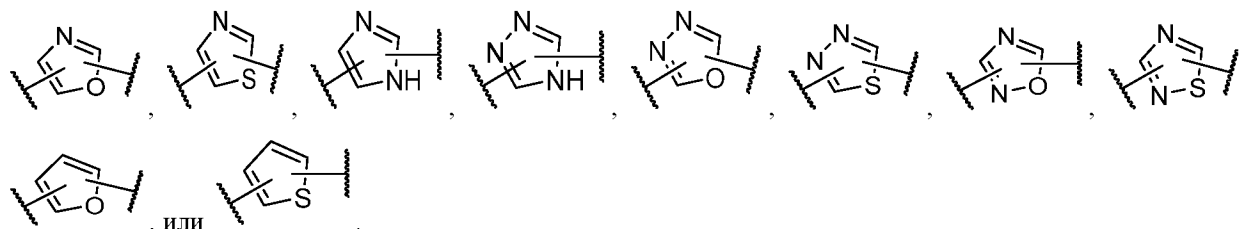
[0058] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой незамещенное 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N или S. В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N или S, который 1 или 2 раза замещен R¹², где каждый R¹² независимо представляет собой optional заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[0059] В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой незамещенное 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N или O. В некоторых вариантах реализации, кольцо А представляет собой 5-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N или O, которое 1 или 2 раза замещено R¹², где каждый R¹² независимо представляет собой optional заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

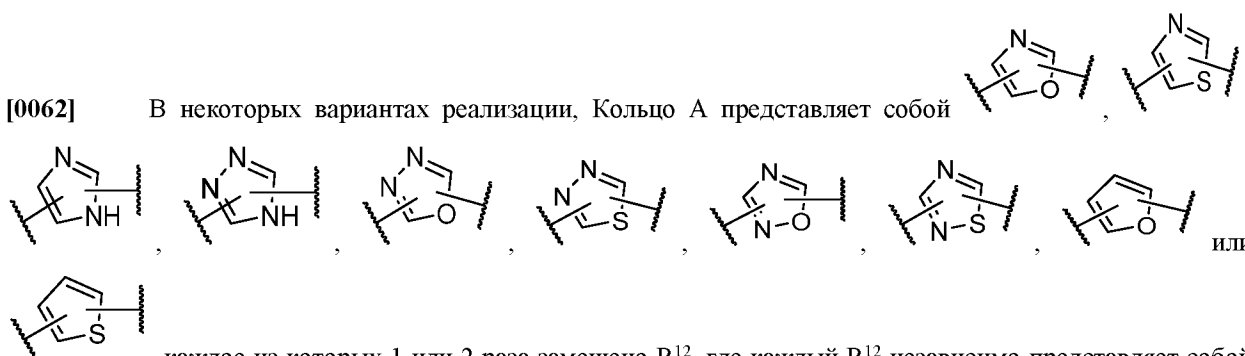
[0060] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой необязательно замещенное



[0061] В некоторых вариантах реализации, изобретения, кольцо А является незамещенным

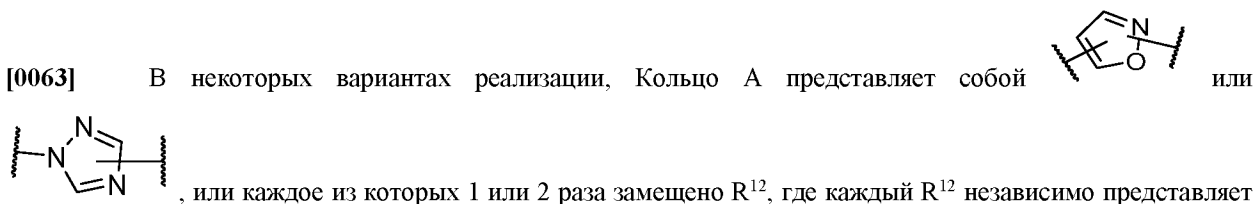


[0062] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой



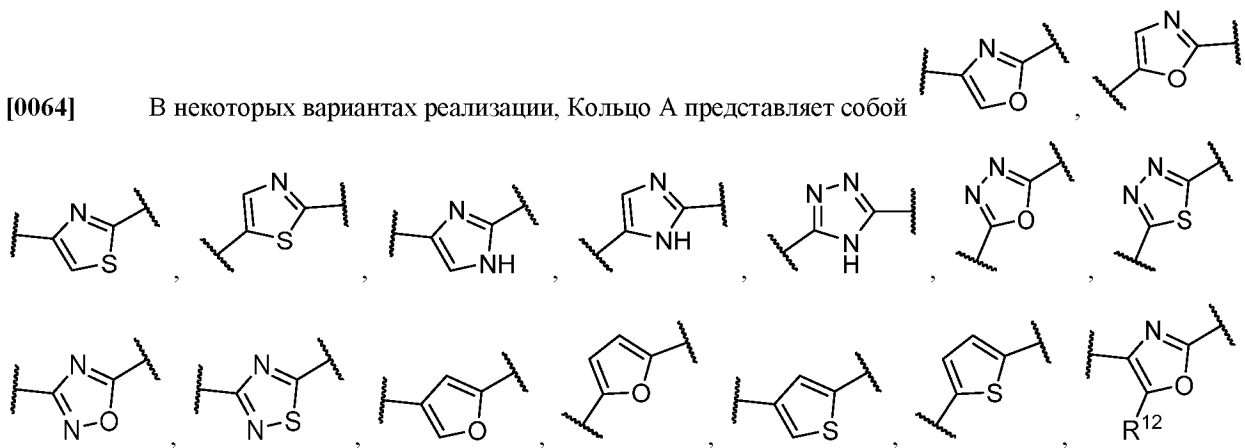
, каждое из которых 1 или 2 раза замещено R^{12} , где каждый R^{12} независимо представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

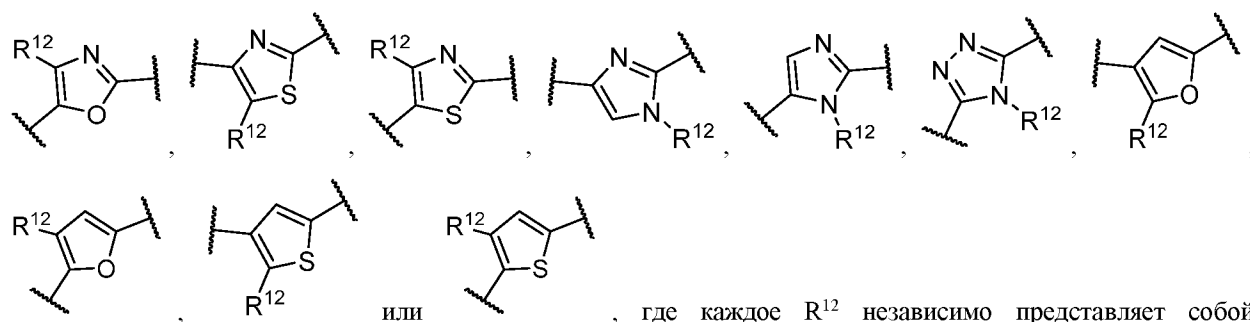
[0063] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой



, или каждое из которых 1 или 2 раза замещено R^{12} , где каждый R^{12} независимо представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

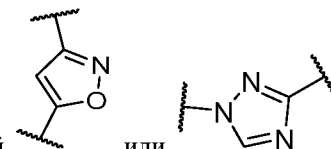
[0064] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой





, где каждое R^{12} независимо представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[0065] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой



[0066] В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, R^W , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$ или $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.

[0067] В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой R^W , как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{12}

представляет собой $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[0068] В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой F. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации, R^{12} является необязательно замещенной $-\text{C}_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых вариантах реализации, R^{12} является незамещенной $-\text{C}_{1-6}$ алифатической группой. В некоторых вариантах реализации, R^{12} является незамещенным $-\text{C}_{1-6}$ алкилом. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1-6 раз галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный 1-6 раз галогеном. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный 1-6 раз F. В некоторых вариантах реализации, R^{12} представляет собой $-\text{CF}_3$.

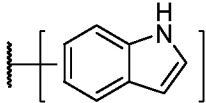
[0069] В некоторых вариантах реализации, кольцо А выбрано из тех, что изображены в Таблице 1-а, ниже.

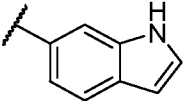
[0070] Как определено в общем выше, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 6-членного гетероароматического кольца, содержащего 1-3 N, 8-10-членного бициклического ароматического кольца и 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранные из N, O или S;

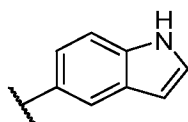
[0071] В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 N. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранные из N, O или S.

[0072] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 N. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 N. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенный пиридил.

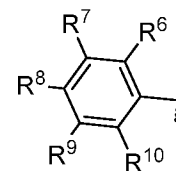
[0073] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранные из N, O или S. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N или O. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N или S. В некоторых вариантах

реализации, кольцо В представляет собой необязательно замещенное . В некоторых

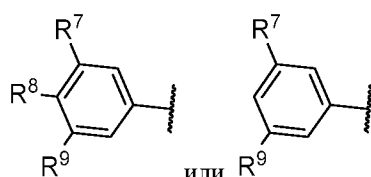
вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное  или

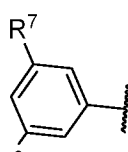


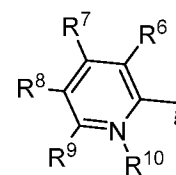
[0074] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В является замещенным 1-5 раз галогеном, -CN, -NO₂, R^W, -C(O)-R^W, -C(=NR^W)-R^W, -N(R^W)-C(O)-R^W, -N(R^W)-C(=NR^W)-R^W, -OC(O)-R^W, -OC(=NR^W)-R^W, -S(O)₂-R^W, -N(R^W)-S(O)₂-R^W, -OS(O)₂-R^W, -S(O)-R^W, -N(R^W)-S(O)-R^W или -OS(O)-R^W, где каждый R^W независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.



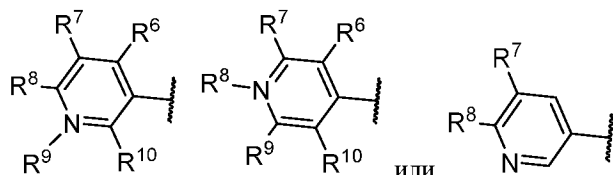
[0075] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

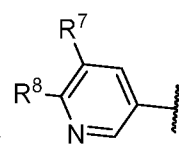


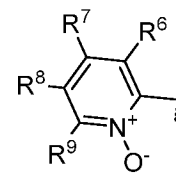
или , где каждый из R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, оба по отдельности и в комбинации.



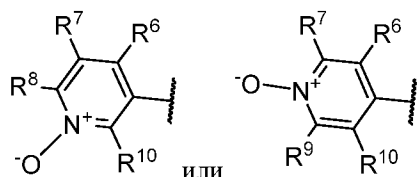
[0076] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

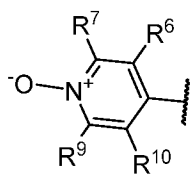


или , где каждый из R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, оба по отдельности и в комбинации.



[0077] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой



или , где каждый из R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, оба по отдельности и в комбинации.

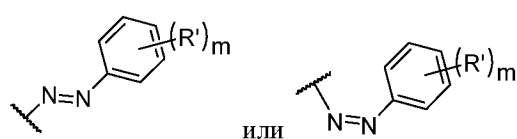
[0078] В некоторых вариантах реализации, каждый из R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляет собой независимо галоген, -CN, -NO₂, R^W, -C(O)-R^W, -C(=NR^W)-R^W, -N(R^W)-C(O)-R^W, -N(R^W)-C(=NR^W)-R^W, -OC(O)-

R^W , $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-R^W$, $-\text{S}(\text{O})_2-R^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-R^W$, $-\text{OS}(\text{O})_2-R^W$, $-\text{S}(\text{O})-R^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-R^W$ или $-\text{OS}(\text{O})-R^W$, где каждый R^W независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.

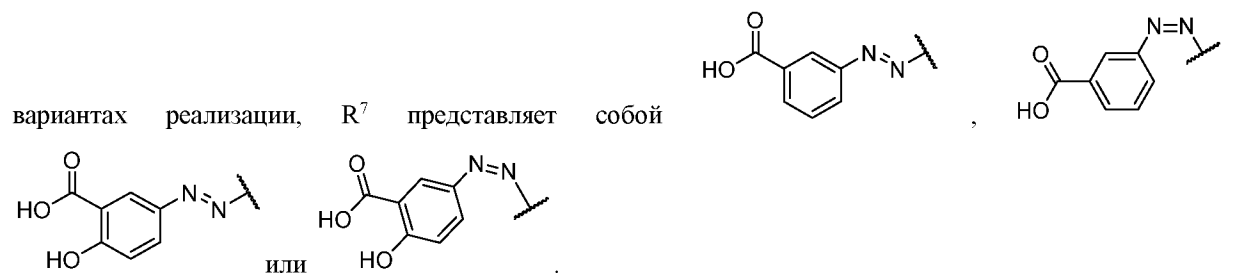
[illegible]

[0080] В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой R^W , как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7

представляет собой $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{W}})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^7 независимо представляет собой

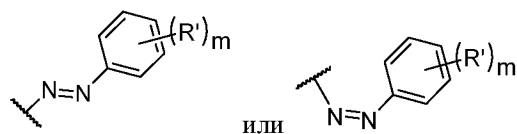


, где каждый R' независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, R , $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, и m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где каждый R независимо определен и описан в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R' представляет собой $-\text{OH}$. В некоторых вариантах реализации, R' представляет собой $-\text{COOH}$. В некоторых

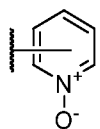


[0081] В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой R^{W} , как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{W}})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})-\text{C}(=\text{NR}^{\text{W}})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{W}})-\text{R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})-$

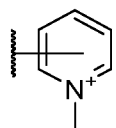
$\text{S}(\text{O})_2\text{-R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})_2\text{-R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{-R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})\text{-S}(\text{O})\text{-R}^{\text{W}}$, где каждый R^{W} является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой $-\text{OS}(\text{O})\text{-R}^{\text{W}}$, где R^{W} является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[illegible]

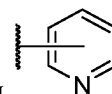
или , где каждый R' независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, R, -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, и m равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где каждый R независимо определен и описан в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R' представляет собой -OH. В некоторых вариантах реализации, R' представляет собой -COOH. В некоторых



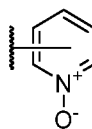
. В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой необязательно замещенное



. В некоторых вариантах реализации, кольцо В является незамещенным

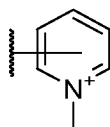


. В некоторых



вариантах реализации, кольцо В является незамещенным

. В некоторых вариантах реализации,

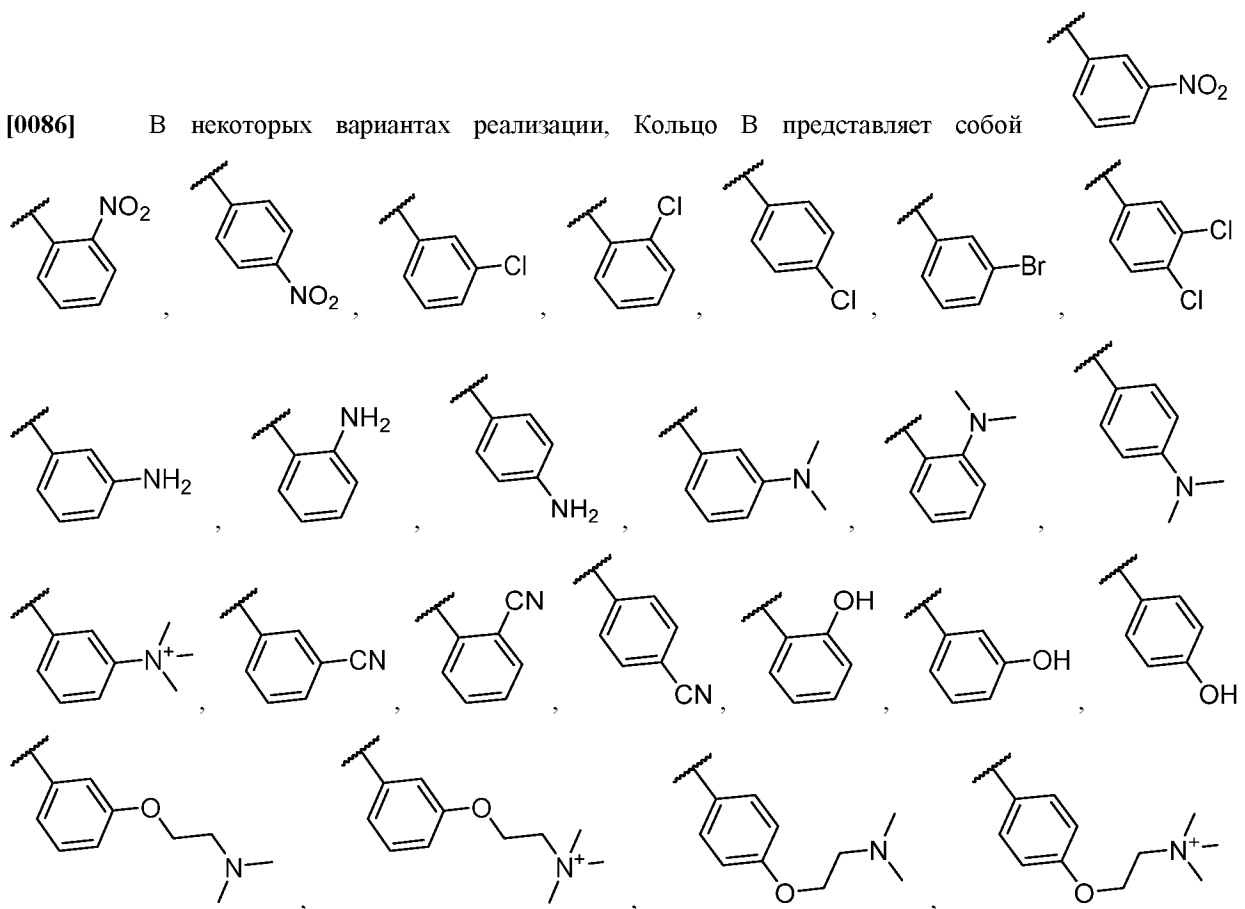


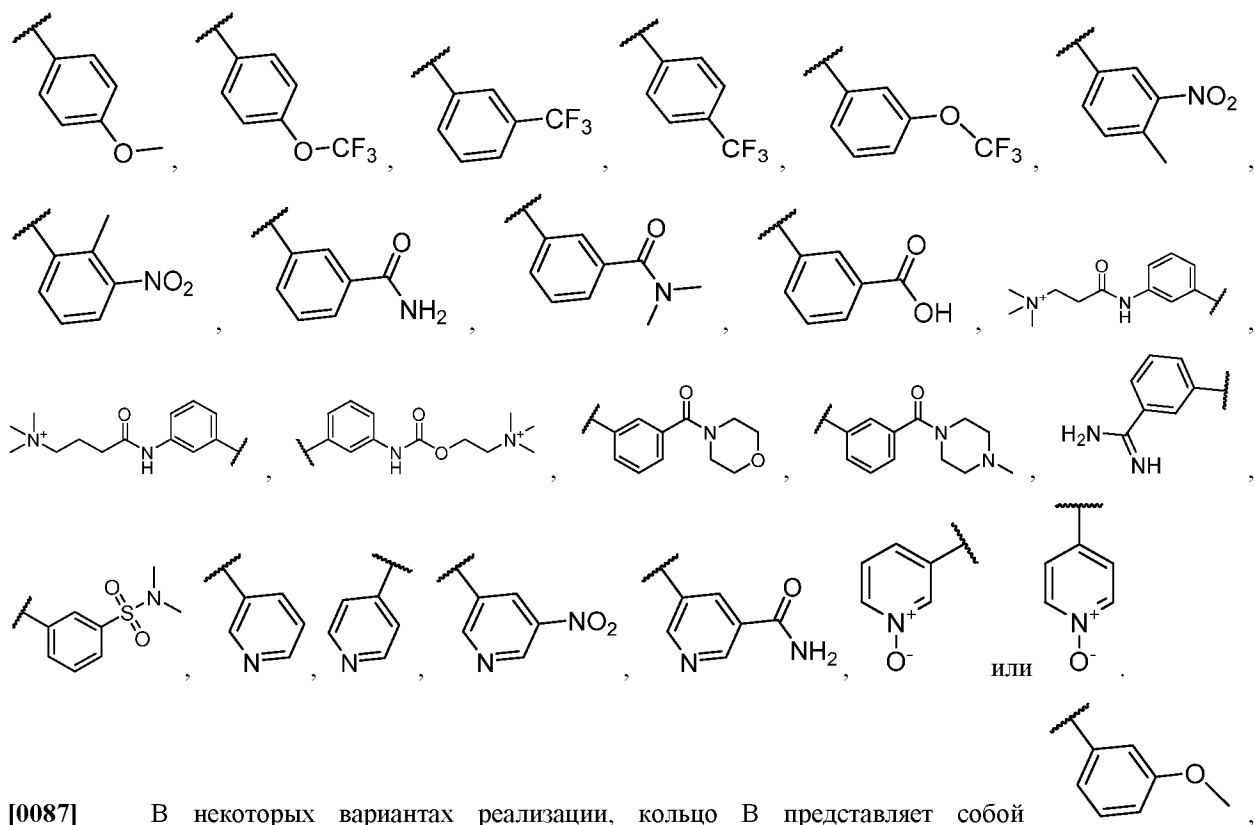
кольцо В представляет собой

. В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой

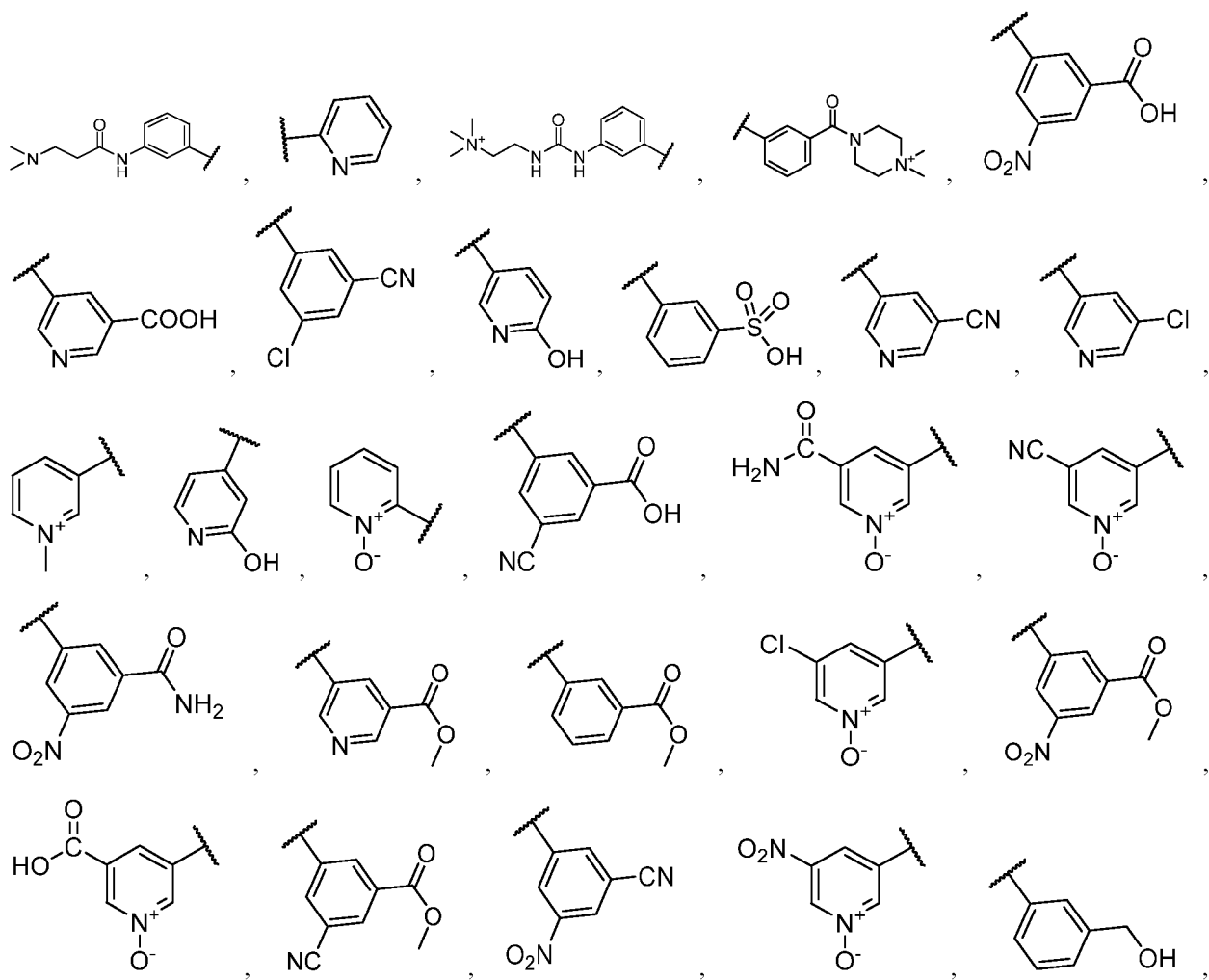
фенил, или , каждый из которых 1-5 раз замещен галогеном, -CN, -NO₂, -N(R)₂, R, -OR, -SR, -C(O)-R, -C(O)OR, -C(O)-N(R)₂, -C(=NR)-N(R)₂, -N(R)-C(O)-R, -N(R)-C(O)OR, -N(R)-C(O)-N(R)₂, -OC(O)-R, -OC(O)OR, -OC(O)-N(R)₂, -S(O)₂-R, -S(O)₂OR, -S(O)₂-N(R)₂, -N(R)-S(O)₂-R, -N(R)-S(O)₂OR, -N(R)-S(O)₂-N(R)₂, -OS(O)₂-R, -OS(O)₂OR, или -OS(O)₂-N(R)₂, где каждый R независимо имеет значения, определенные ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе..

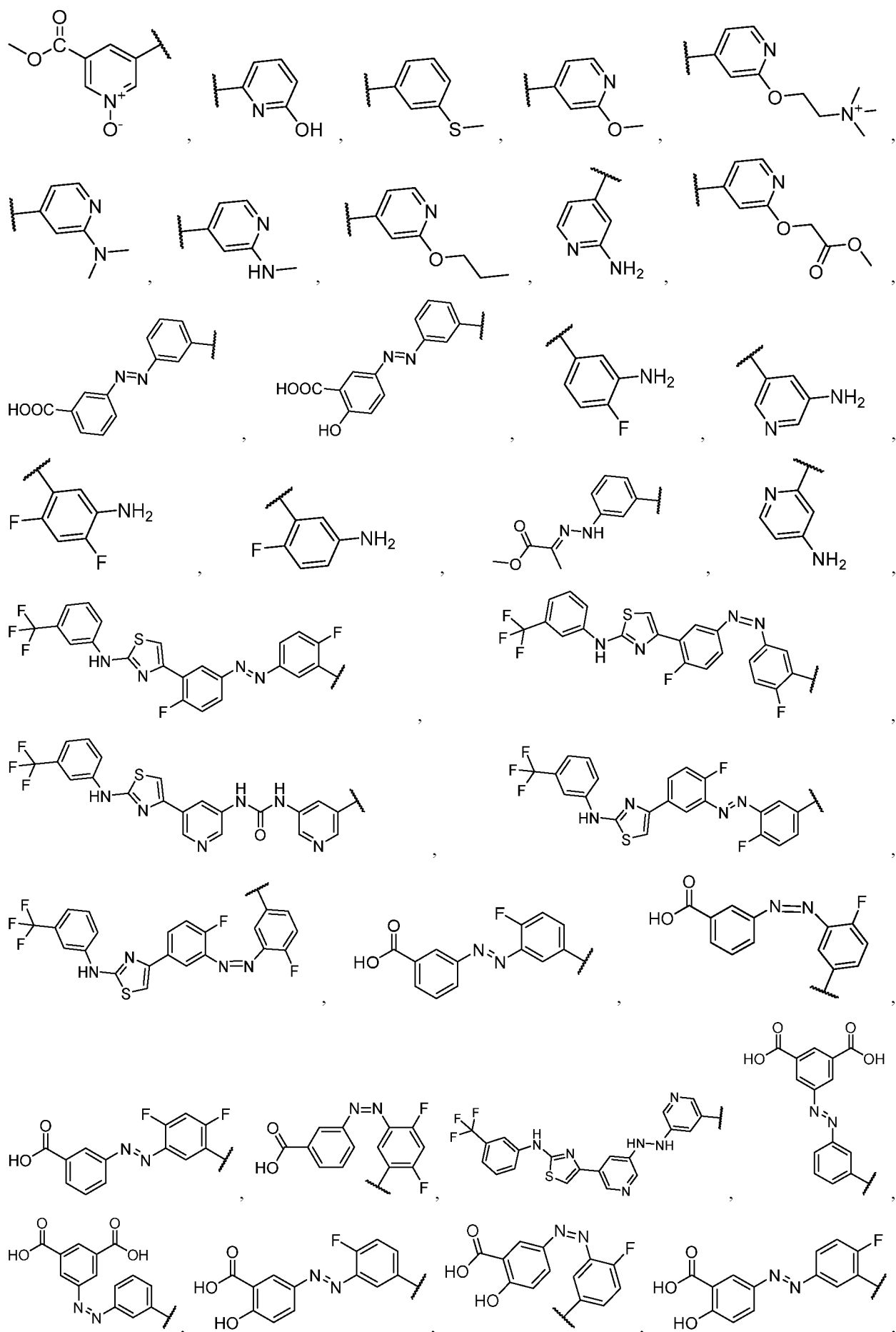
[0086] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой

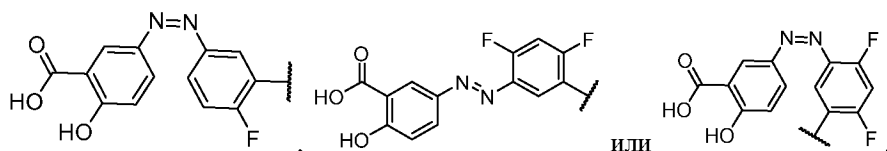




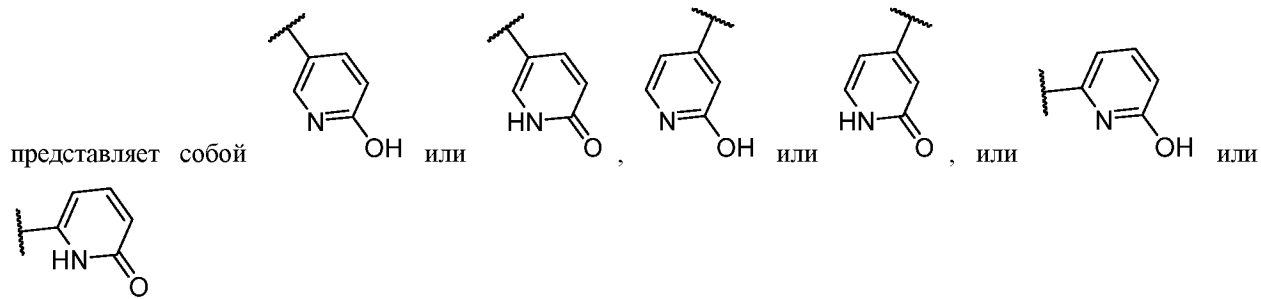
[0087] В некоторых вариантах реализации, кольцо В представляет собой







[0088] Как описано в настоящем документе, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают все изомерные формы. Соответственно, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В



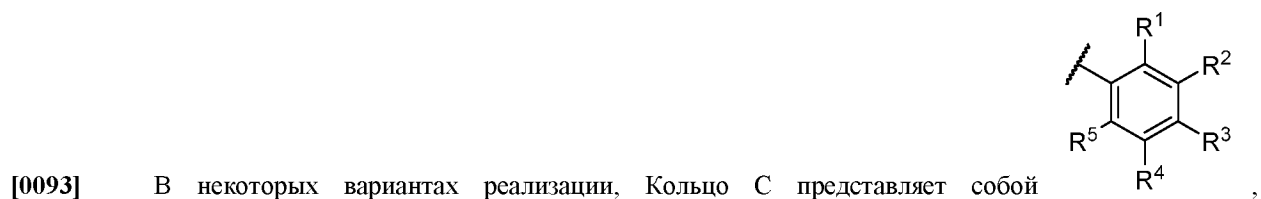
[0089] В некоторых вариантах реализации, кольцо В выбрано из тех, что изображены в Таблице 1-а, ниже.

[0090] Как определено выше, Кольцо С представляет собой необязательно замещенный фенил или 6-членное гетероароматическое кольцо, имеющее 1-3 N.

[0091] В некоторых вариантах реализации, Кольцо С представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации, Кольцо С представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 N. В некоторых вариантах реализации, Кольцо



[0092] В некоторых вариантах реализации, Кольцо С является замещенным 1-5 раз галогеном, -CN, -NO₂, R^W, -C(O)-R^W, -C(=NR^W)-R^W, -N(R^W)-C(O)-R^W, -N(R^W)-C(=NR^W)-R^W, -OC(O)-R^W, -OC(=NR^W)-R^W, -S(O)₂-R^W, -N(R^W)-S(O)₂-R^W, -OS(O)₂-R^W, -S(O)-R^W, -N(R^W)-S(O)-R^W или -OS(O)-R^W, где каждый R^W независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.



, где каждый из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ представляет собой необязательный заместитель, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, оба по отдельности и в комбинации.

[0094] В некоторых вариантах реализации, каждый из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ представляет собой независимо галоген, -CN, -NO₂, R^W, -C(O)-R^W, -C(=NR^W)-R^W, -N(R^W)-C(O)-R^W, -N(R^W)-C(=NR^W)-R^W, -OC(O)-R^W, -OC(=NR^W)-R^W, -S(O)₂-R^W, -N(R^W)-S(O)₂-R^W, -OS(O)₂-R^W, -S(O)-R^W, -N(R^W)-S(O)-R^W или -OS(O)-R^W, где каждый R^W независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в

[0096] В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах реализации, изобретения R^2 представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой R^W , как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах

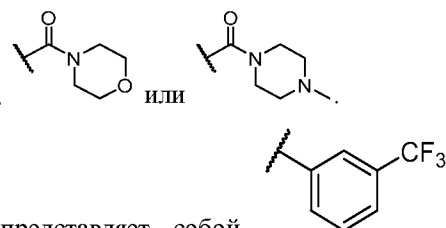
[illegible]

[0098] В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -NO₂. В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой R^w, как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R⁴ представляет собой -C(O)-R^w, где R^w является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В

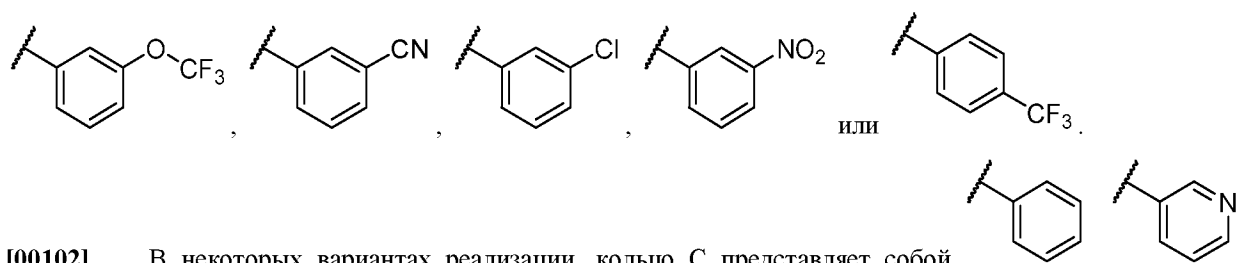
[illegible]

ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой $-N(R^W)-S(O)-R^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой $-OS(O)-R^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

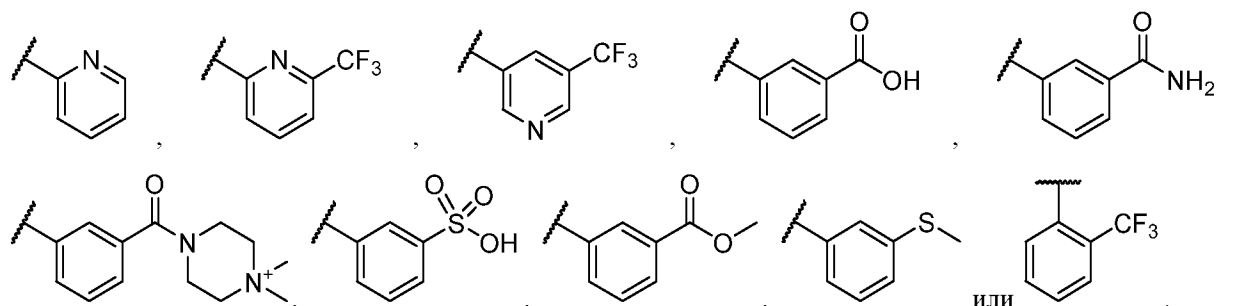
[00100] В некоторых вариантах реализации, каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N^+(CH_3)_3$, $-OH$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-COOH$, $-NH-C(O)-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$, $-NH-C(O)-(CH_2)_3-N^+(CH_3)_3$, $-NH-C(O)O-(CH_2)_2-N^+(CH_3)_3$, $-C(=NH)NH_2$, $-S(O)_2-N(CH_3)_2$,



[00101] В некоторых вариантах реализации, Кольцо С представляет собой



[00102] В некоторых вариантах реализации, кольцо С представляет собой



[00103] В некоторых вариантах реализации, Кольцо С выбрано из тех, что изображены в Таблице 1-а, ниже.

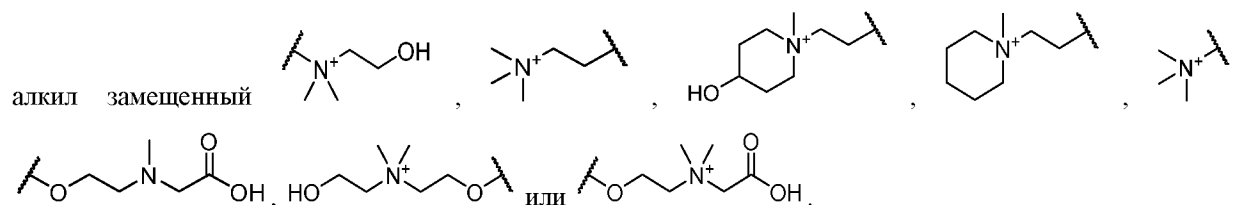
[00104] Как определено выше, R^{11} представляет собой $-R$, $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$ или $-S(O)-R^W$, где каждый R^W независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.

[00105] В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-R$, где R является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-C(O)-R^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-C(=NR^W)-R^W$, где каждый R^W является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-S(O)_2-R^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-S(O)-R^W$, где R^W является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

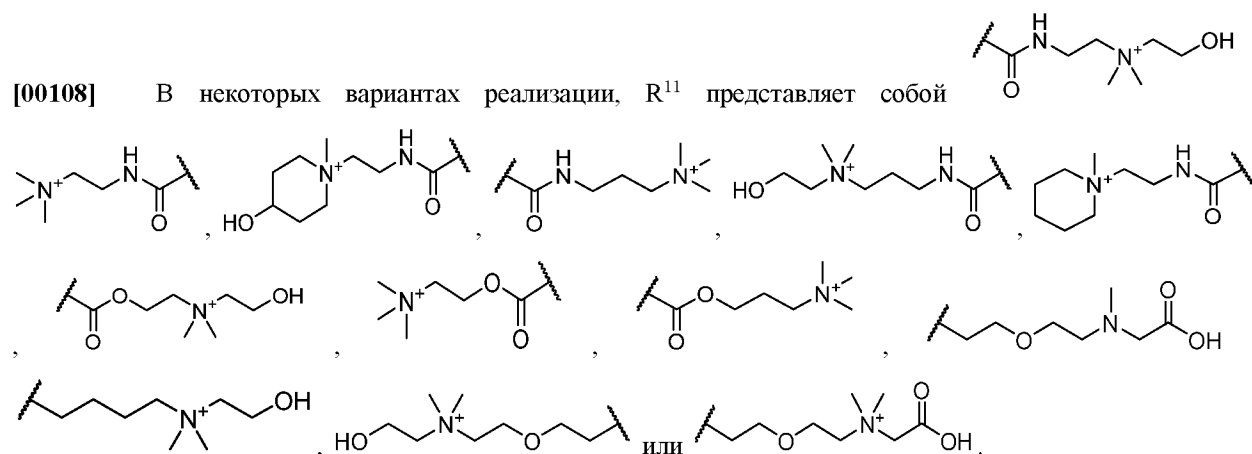
[00106] В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой H . В некоторых вариантах

реализации, R^{11} представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации, R^{11} является необязательно замещенным C_{1-6} алкилом.

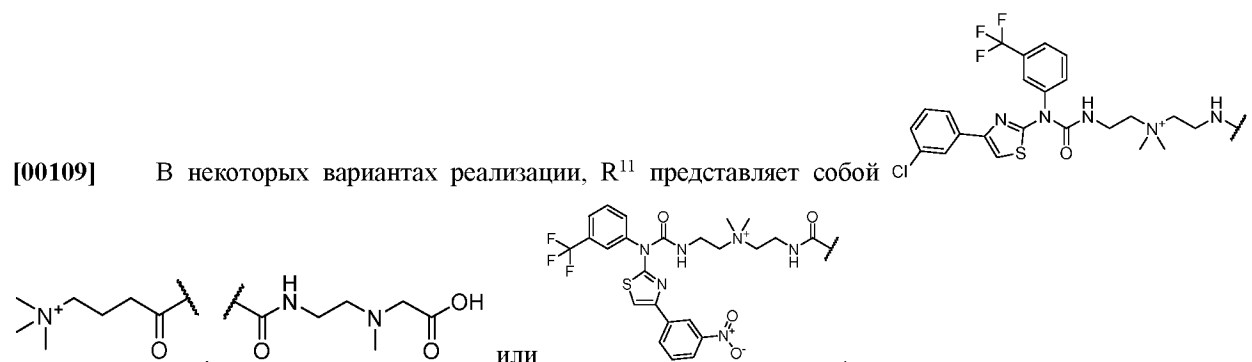
[00107] В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-OR$, $-SR$, $-C(O)-R$, $-C(O)OR$, $-C(O)-N(R)_2$, $-C(=NR)-N(R)_2$, $-S(O)_2-R$, $-S(O)_2OR$ или $-S(O)_2-N(R)_2$, где R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой $-OR$, $-SR$, $-C(O)-R$, $-C(O)OR$, $-C(O)-N(R)_2$, $-C(=NR)-N(R)_2$, $-S(O)_2-R$, $-S(O)_2OR$ или $-S(O)_2-N(R)_2$, где R представляет собой C_{1-6}



[00108] В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой



[00109] В некоторых вариантах реализации, R^{11} представляет собой



[00110] В некоторых вариантах реализации, R^{11} не представляет собой $-C(O)H$.

[00111] В некоторых вариантах реализации, R^{11} выбрано из тех, что изображены в Таблице 1-а, ниже.

[00112] Как определено выше, R^W представляет собой $-R$, $-N(R)_2$, $-NR-OR$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(OR)-N(R)_2$, $-N(R)-N(OR)R$, $-OR$, $-ON(R)_2$ или $-SR$.

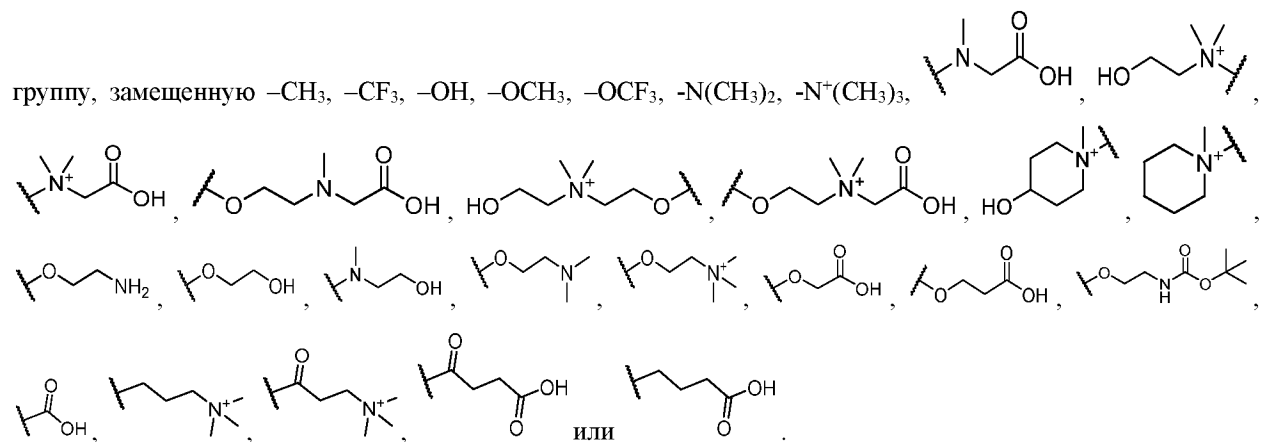
[00113] В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-R$, где R является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-N(R)_2$, где каждый R является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-NR-OR$, где каждый R является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-N(R)-N(R)_2$, где каждый R является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-N(OR)-N(R)_2$, где каждый R является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-N(R)-N(OR)R$, где каждый R является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-OR$, где R является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-O-N(R)_2$, где каждый R является независимо таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, R^W представляет собой $-SR$, где R является таким как определено ниже и описано в вариантах реализации в настоящем документе.

[00114] В некоторых вариантах реализации, R^W выбрано из тех, что изображены в Таблице 1-а, ниже.

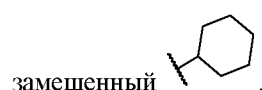
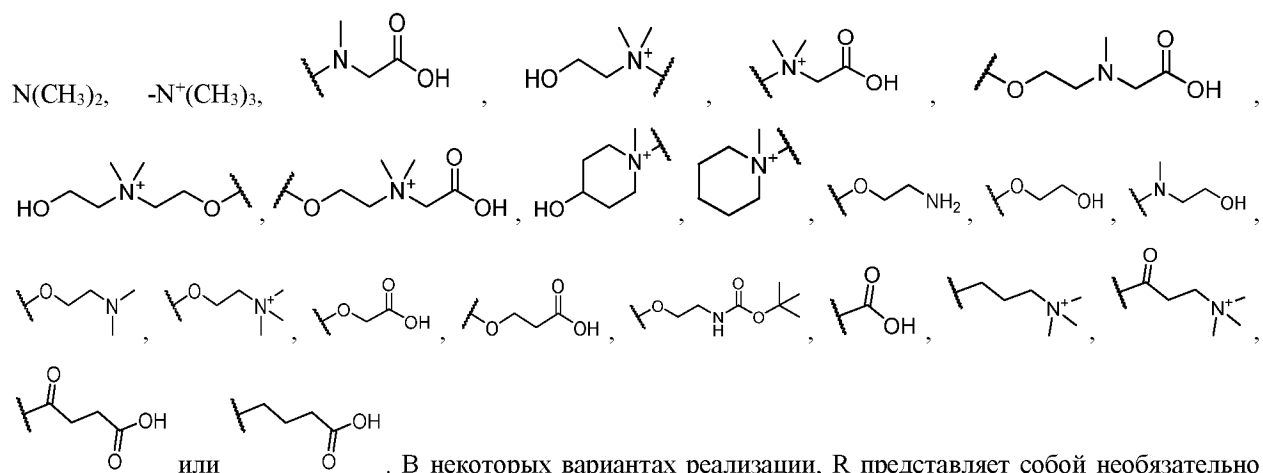
[00115] Как определено в общем выше, R представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R.

[00116] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации, R является необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группой. В некоторых вариантах реализации, R является необязательно замещенным C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах реализации, R является незамещенной C_{1-6} алифатической группой. В некоторых вариантах реализации, R является незамещенным C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую

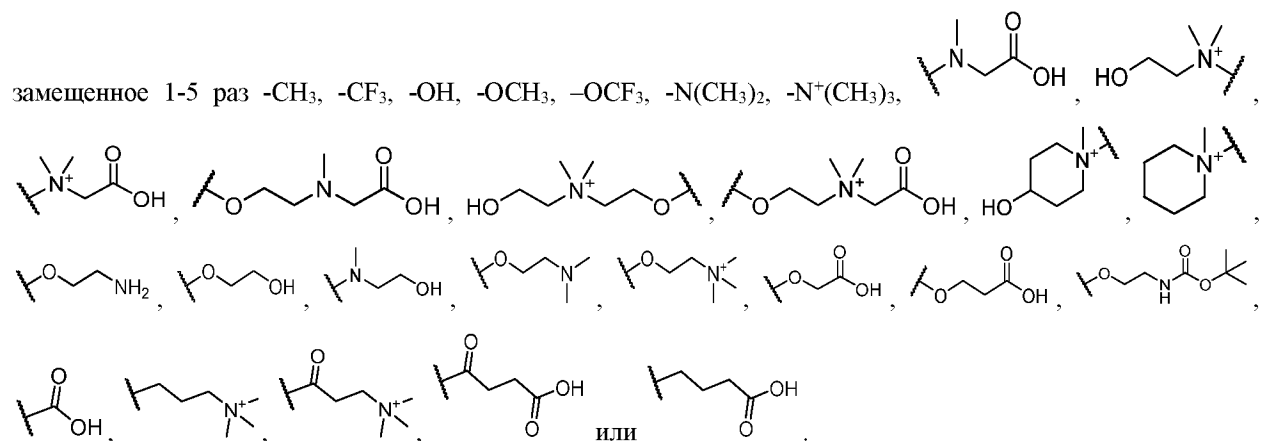


[00117] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1-6 раз галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-6 раз галогеном. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-6 раз F. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CH_2CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-C(CH_3)_3$. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой $-CF_3$.

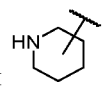
[00118] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой необязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо, которое 1-5 раз замещено $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, –

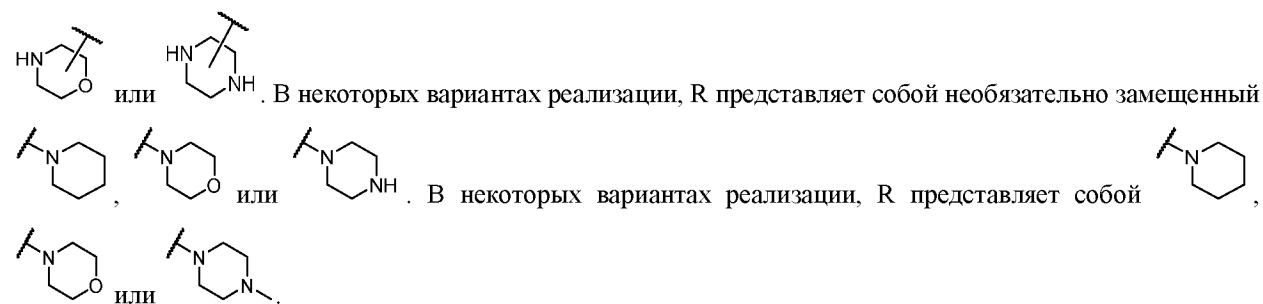


[00119] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой обязательно замещенное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S,



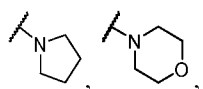
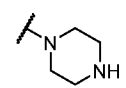
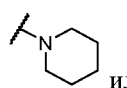
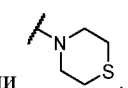
[00120] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой обязательно замещенное 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S. В некоторых вариантах реализации, R представляет собой обязательно замещенное 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S.

[00121] В некоторых вариантах реализации, R представляет собой обязательно замещенный ,



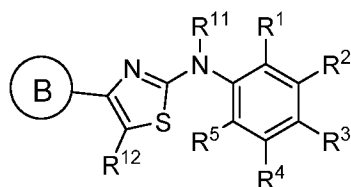
[00122] В некоторых вариантах реализации, два R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-

2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединяются два R. В некоторых вариантах реализации, два R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0 или 1 гетероатом, выбранный из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединяются два R. В

некоторых вариантах реализации, $-N(R)_2$ представляет собой необязательно замещенный , ,  или .

[00123] В некоторых вариантах реализации, R выбирают из тех, что изображены в Таблице 1-а, ниже.

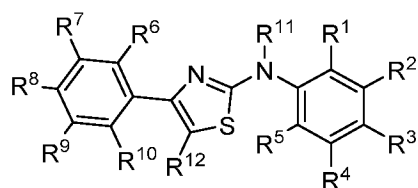
[00124] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (I-a):



(I-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

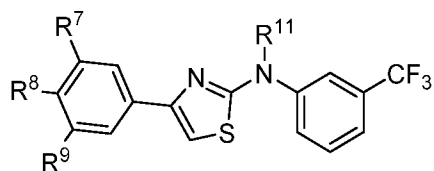
[00125] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

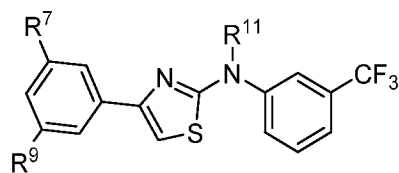
[00126] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (III)



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

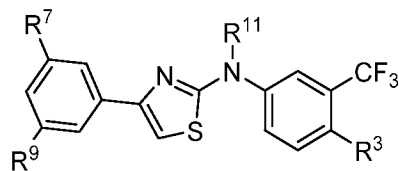
[00127] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

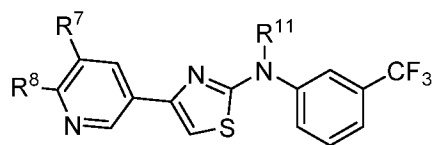
[00128] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (V):



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

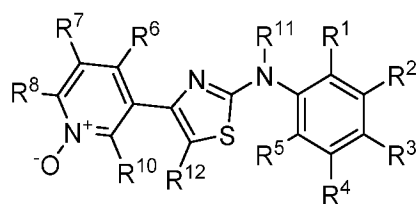
[00129] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (VI):



(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

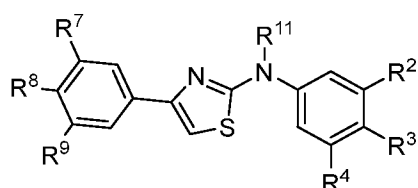
[00130] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00131] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (VIII):



(VIII)

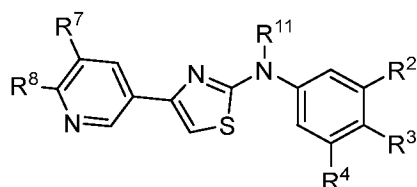
или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^{11} представляет собой $-C(O)-R^W$, за исключением того, что R^{11} не представляет собой $-C(O)H$; и каждый из R^W , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 и R^9 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00132] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{11} представляет собой $-C(O)-N(R)_2$, $-C(O)-NR-OR$, $-C(O)-N(R)-N(R)_2$, $-C(O)-N(OR)-N(R)_2$, $-C(O)-N(R)-N(OR)R$, где каждый из R , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 и R^9 имеет значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00133] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{11} представляет собой $-C(O)OR$ или $-C(O)O-N(R)_2$, и каждый из R , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 и R^9 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00134] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (IX):



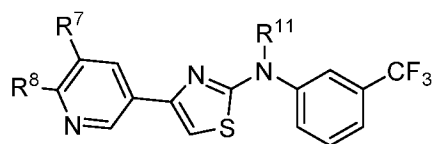
(IX)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^{11} представляет собой $-C(O)-R^W$, и каждый из R^W , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00135] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^{11} представляет собой $-C(O)-R^W$, за исключением того, что R^{11} не представляет собой $-C(O)H$; и каждый из R^W , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 и R^8 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00136] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (VI):

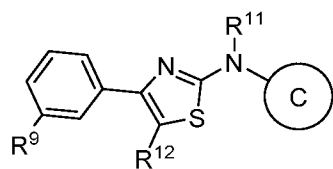


(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^{11} представляет собой $-C(O)-R^W$, за исключением того, что R^{11} не представляет собой $-C(O)H$; и каждый из R^W , R^7 и R^8 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

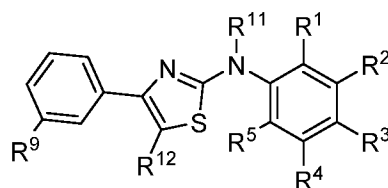
[00137] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение Формулы (X):



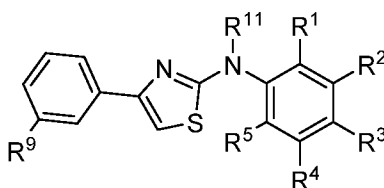
(X)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^9 , R^{11} , R^{12} и Кольцо С является таким как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

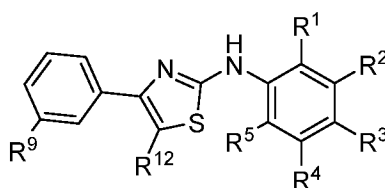
[00138] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из Формул (X-1) - (X-10):



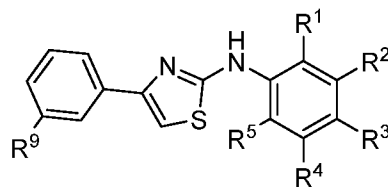
(X-1)



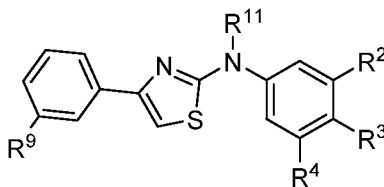
(X-2)



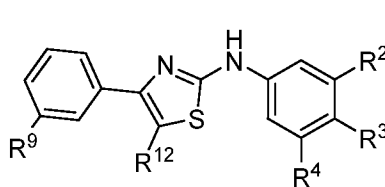
(X-3)



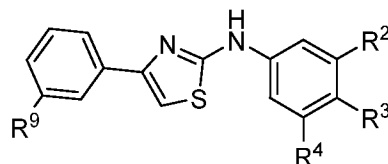
(X-4)



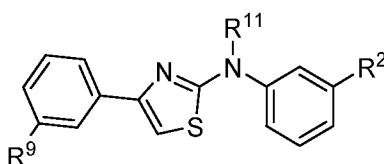
(X-5)



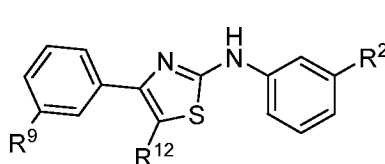
(X-6)



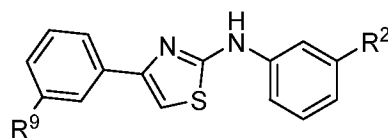
(X-7)



(X-8)



(X-9)

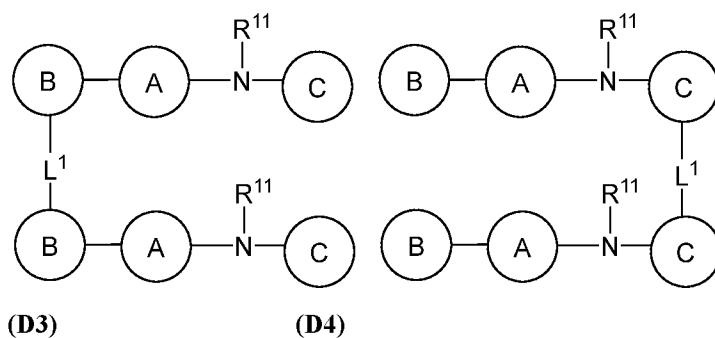
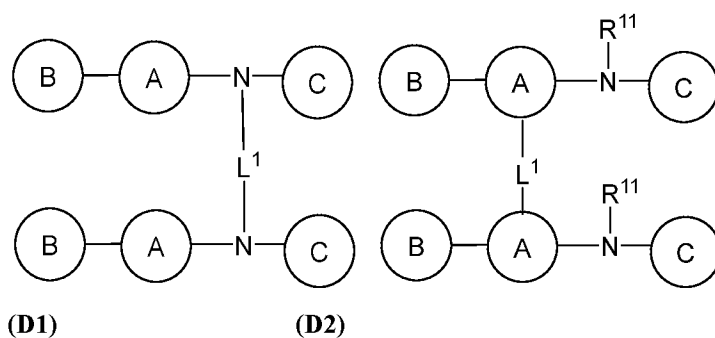


(X-10)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{11} и R^{12} является таким как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

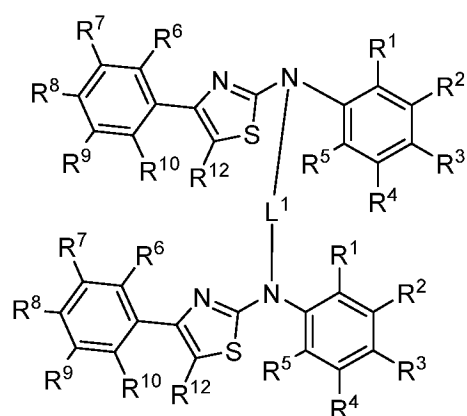
[00139] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к димеризованному соединению или его фармацевтически приемлемой соли, где одно соединение формул (I)-(IX) присоединено к другому соединению формул (I)-(IX) через ковалентный линкер L^1 , как определено ниже и описано в вариантах реализации. В некоторых вариантах реализации, ковалентный линкер L^1 присоединяется к Кольцу А соединения формул (I)-(IX). В некоторых вариантах реализации, ковалентный линкер L^1 присоединяется к Кольцу В соединения формул (I)-(IX). В некоторых вариантах реализации, ковалентный линкер L^1 присоединяется к Кольцу С соединения формул (I)-(IX). В некоторых вариантах реализации, ковалентный линкер L^1 присоединяется к N через Кольцо А и Кольцо С соединения формул (I)-(IX). В некоторых

вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение формул (D1) - (D4):



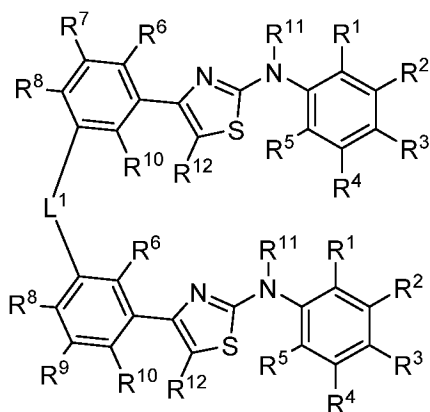
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00140] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы **(D5)**:



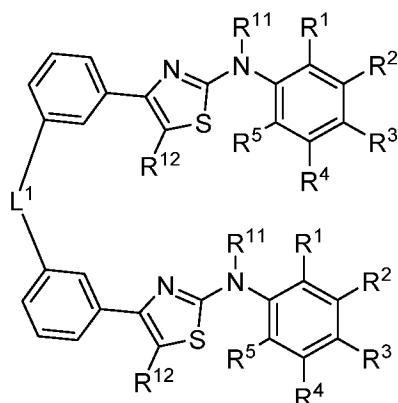
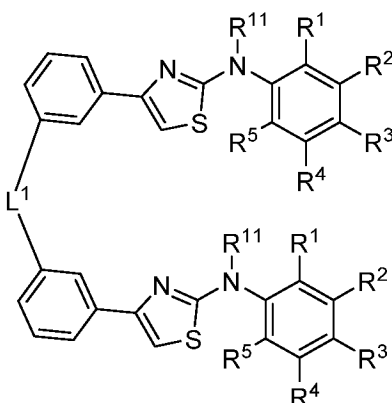
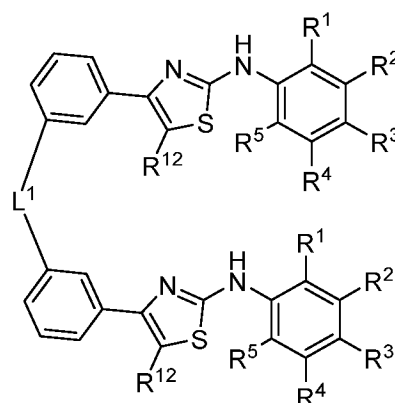
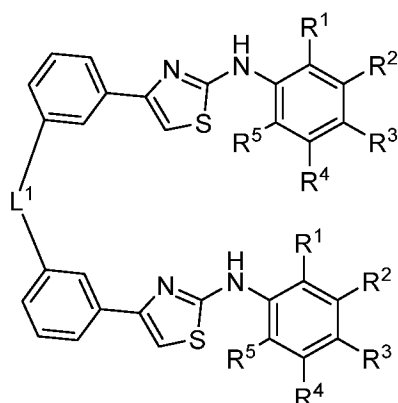
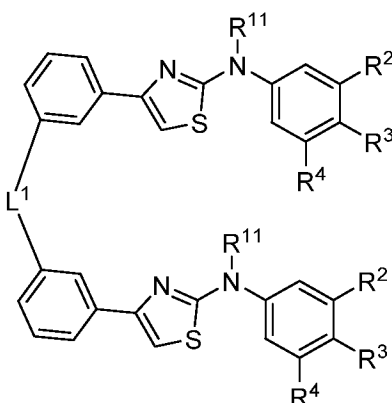
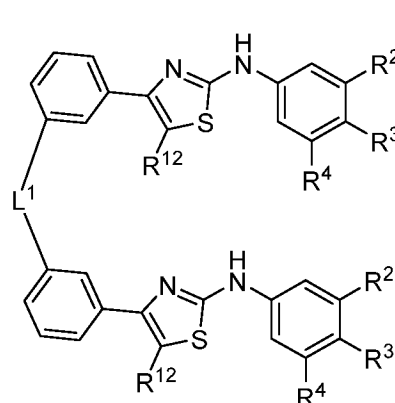
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена выше и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

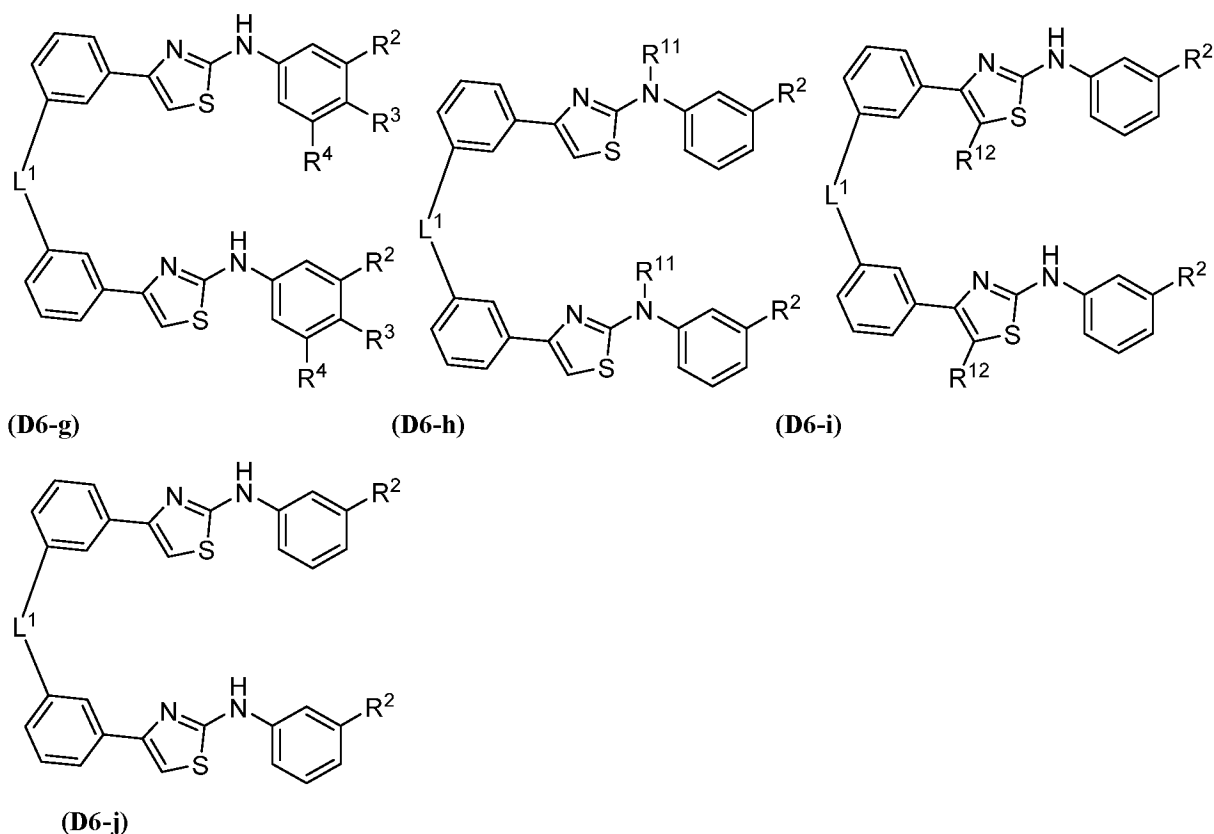
[00141] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы **(D6)**:

**(D6)**

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная определена ниже и описана в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации, и где по меньшей мере один из R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} отсутствует для размещения линкера L^1 .

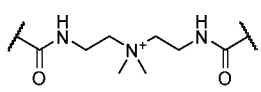
[00142] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из Формул **(D6-a)** - **(D6-j)**:

**(D6-a)****(D6-b)****(D6-c)****(D6-d)****(D6-e)****(D6-f)**

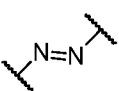
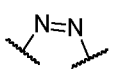


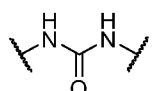
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , R^{11} , R^{12} и L^1 является таким как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00143] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой двухвалентную углеводородную цепь C_{1-10} с неразветвленной или разветвленной цепью, в которой 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -N⁺(R)₂-, -N=N-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-, где каждый R независимо имеет значение, определенное ниже и описанное в вариантах реализации в настоящем документе.

[00144] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -N=N- или .

[00145] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой -N=N-, который может быть Z-

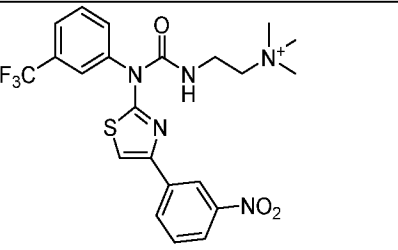
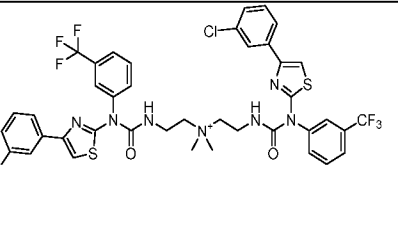
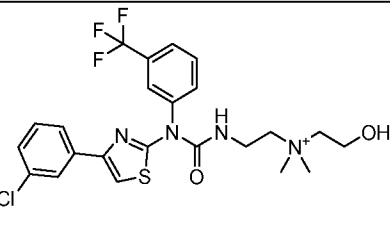
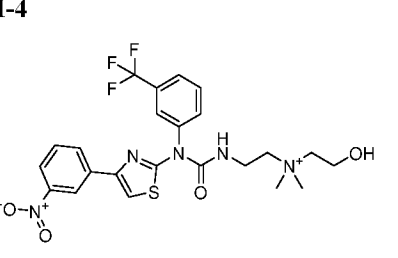
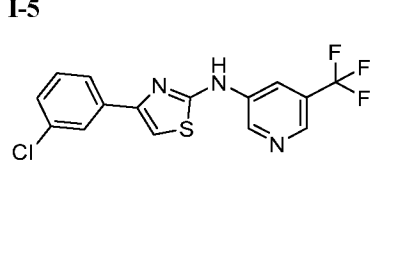
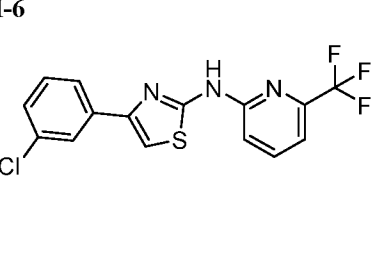
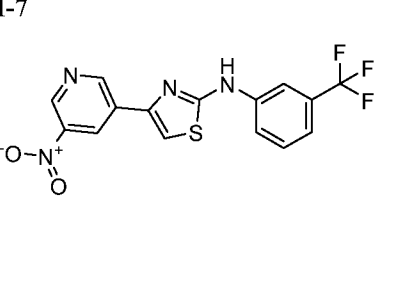
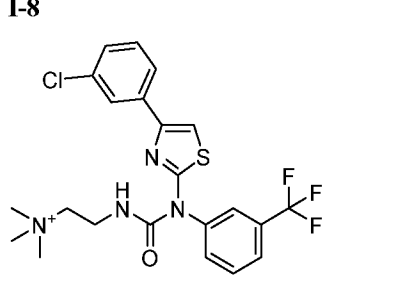
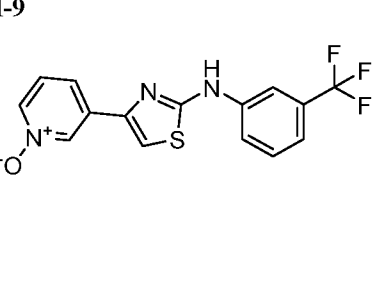
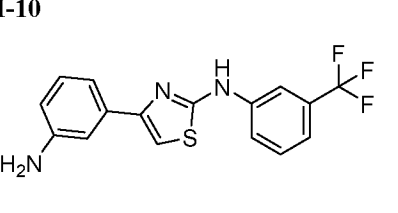
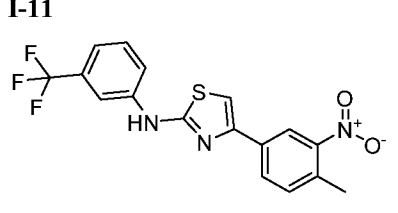
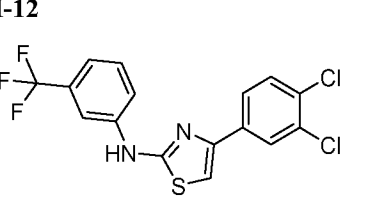
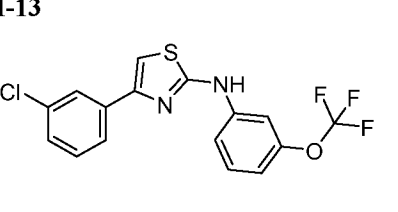
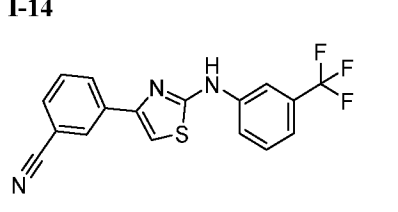
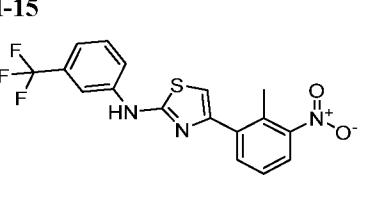
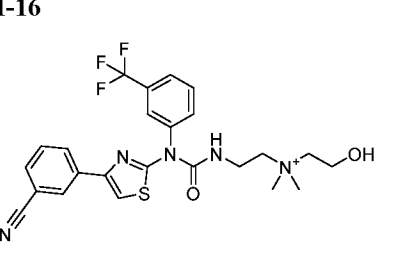
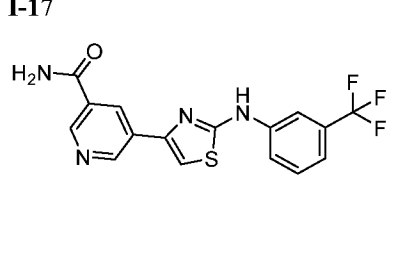
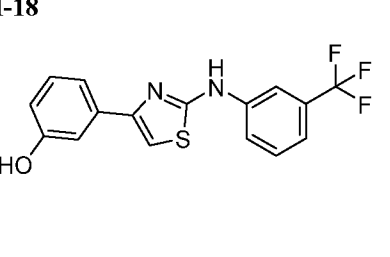
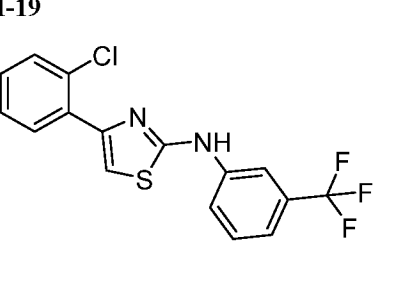
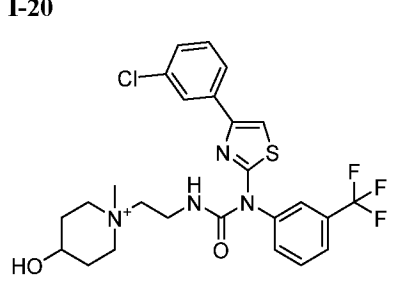
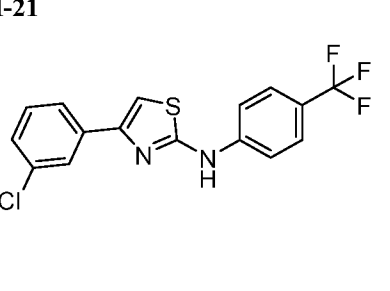
изомером , E-изомером  или смесью Z- и E-изомеров.

[00146] В некоторых вариантах реализации, L^1 представляет собой  или -NH-NH-.

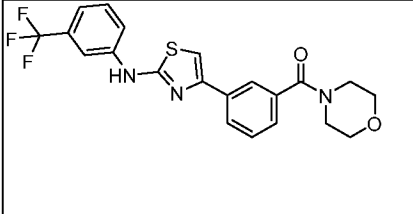
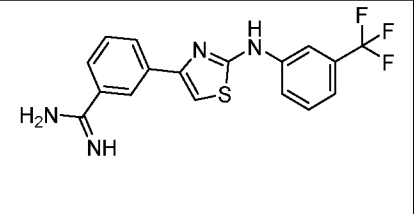
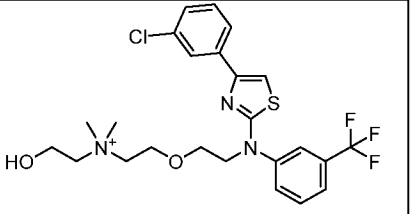
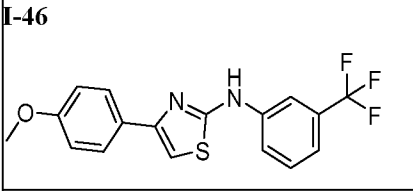
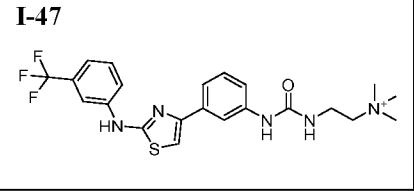
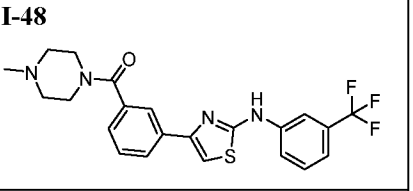
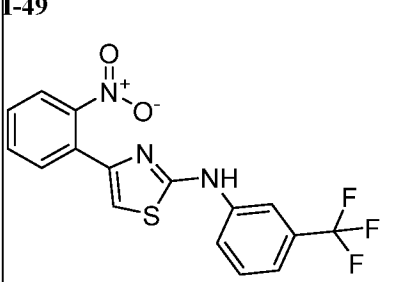
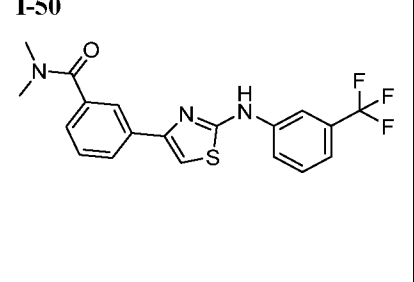
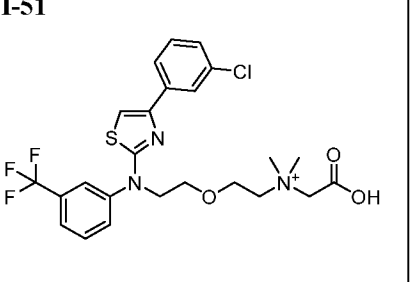
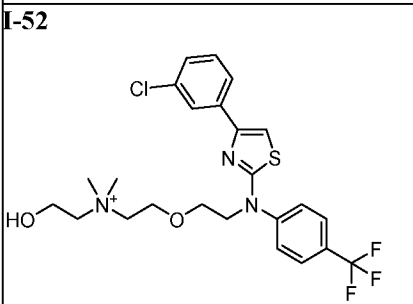
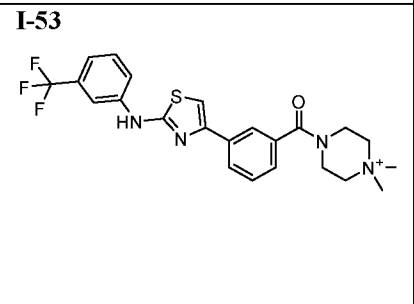
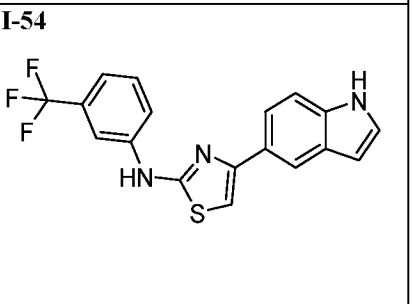
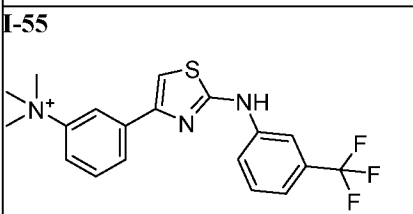
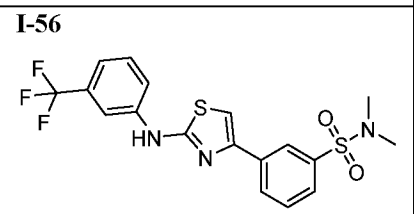
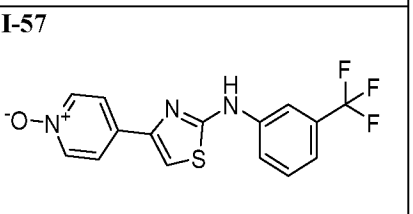
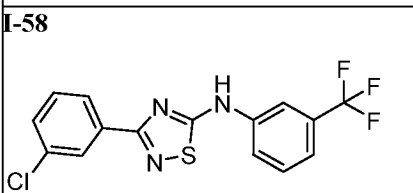
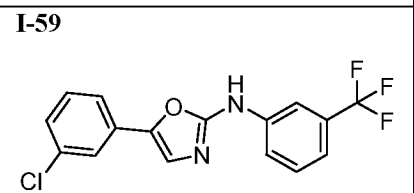
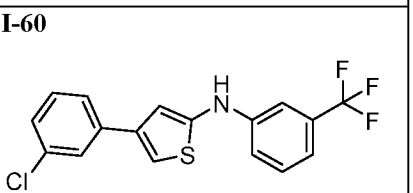
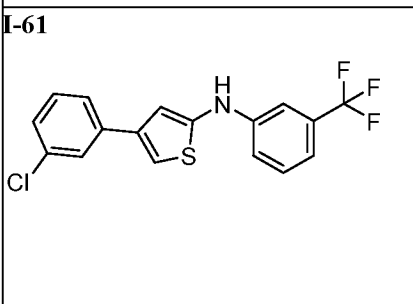
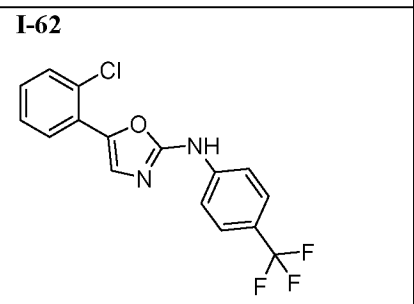
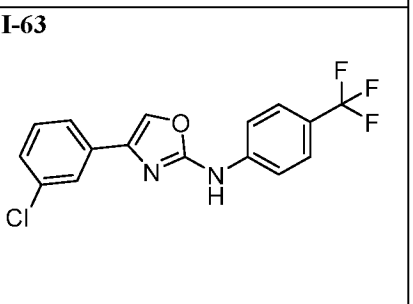
[00147] Другие соединения изобретения представлены в Таблице 1-а, ниже.

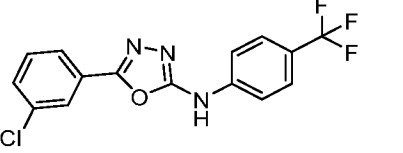
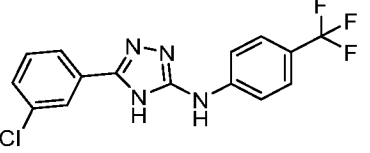
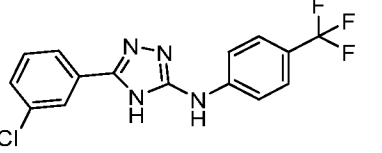
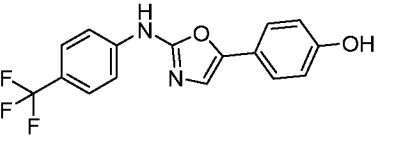
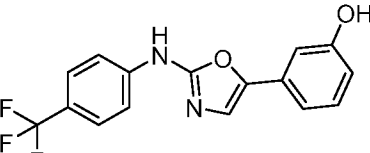
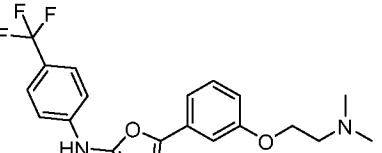
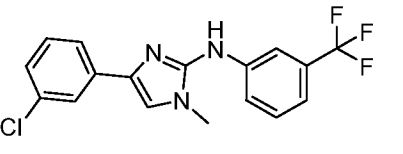
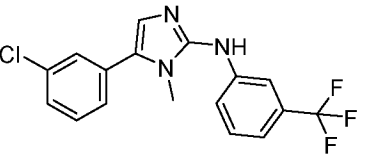
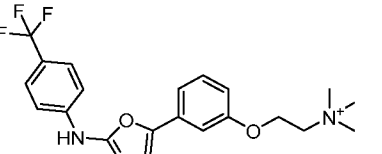
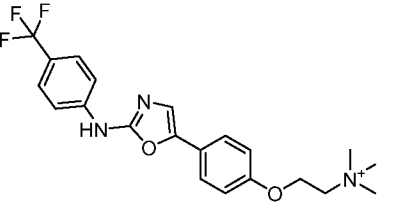
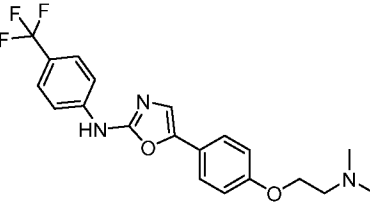
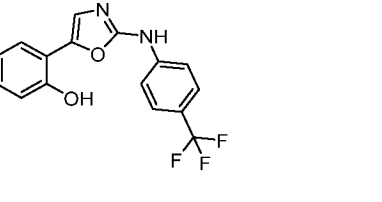
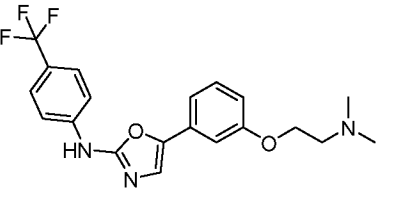
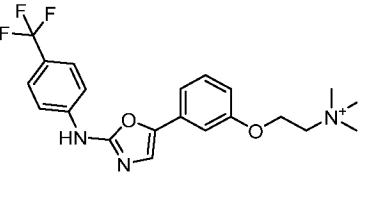
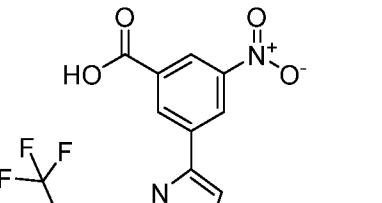
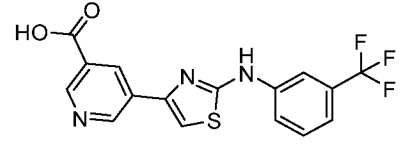
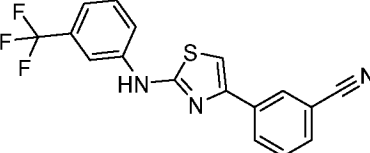
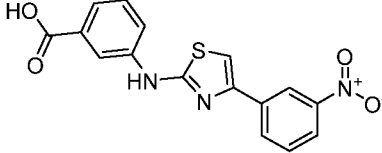
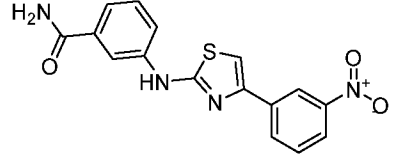
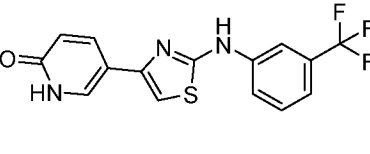
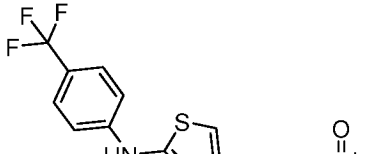
Таблица 1-а.

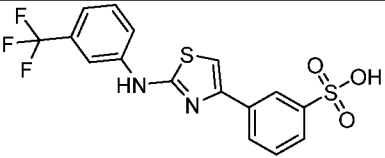
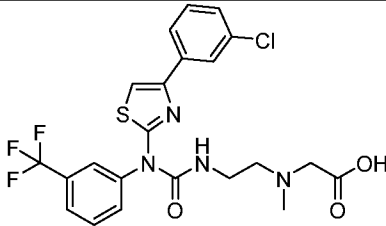
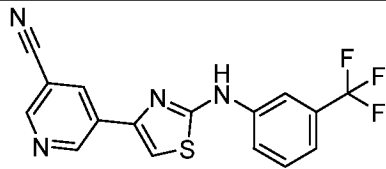
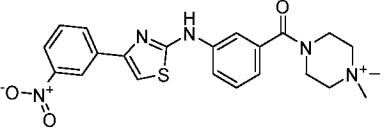
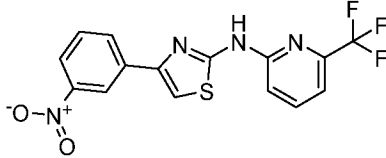
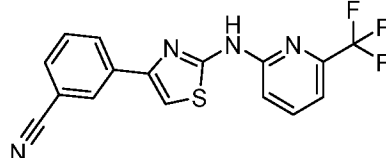
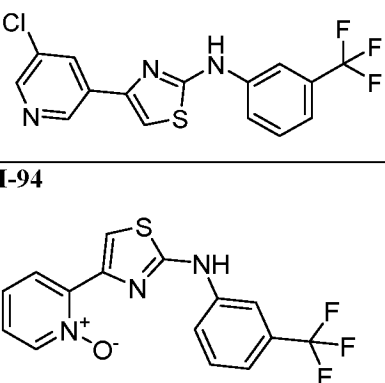
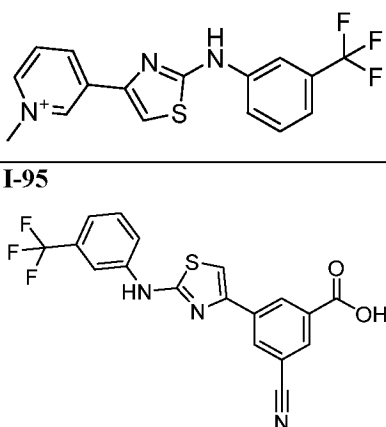
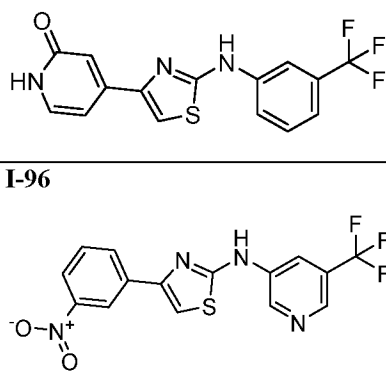
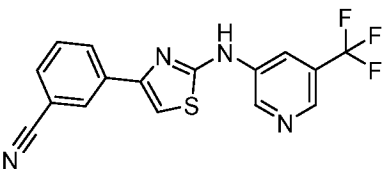
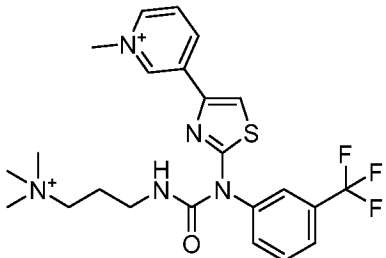
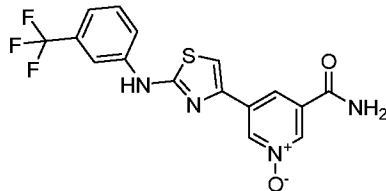
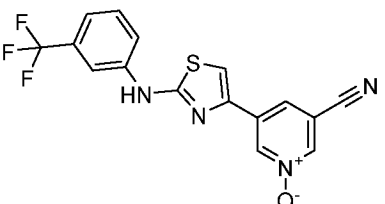
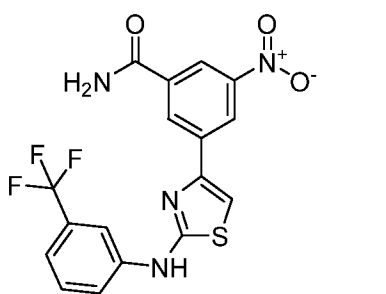
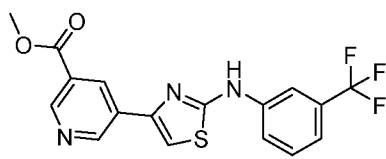
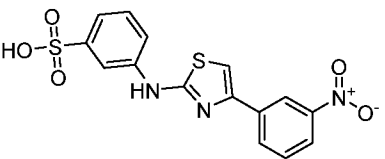
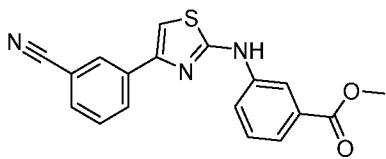
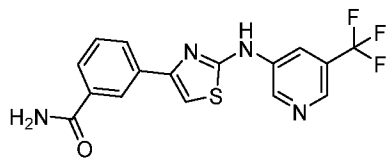
I-1	I-2	I-3
-----	-----	-----

		
I-4 	I-5 	I-6 
I-7 	I-8 	I-9 
I-10 	I-11 	I-12 
I-13 	I-14 	I-15 
I-16 	I-17 	I-18 
I-19 	I-20 	I-21 
I-22	I-23	I-24

I-25	I-26	I-27
I-28	I-29	I-30
I-31	I-32	I-33
I-34	I-35	I-36
I-37	I-38	I-39
I-40	I-41	I-42
I-43	I-44	I-45

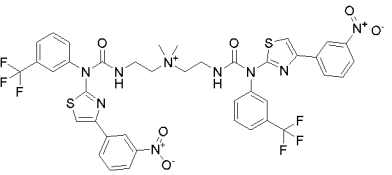
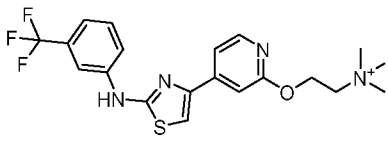
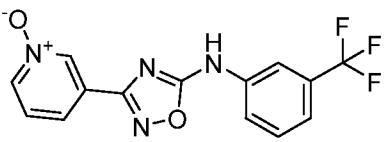
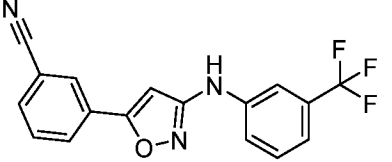
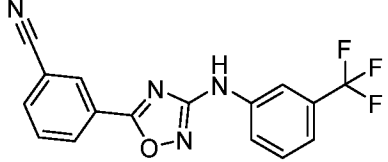
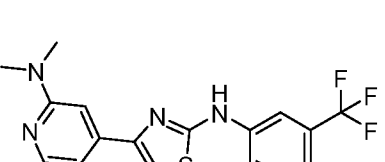
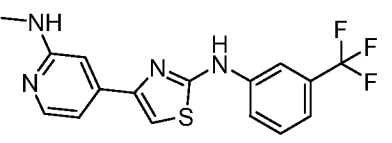
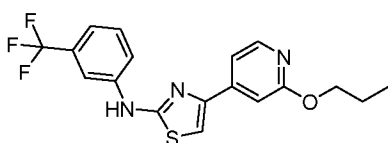
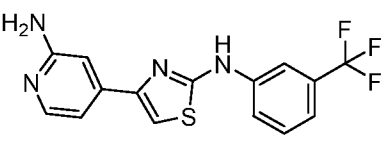
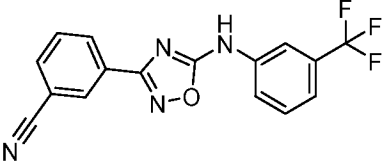
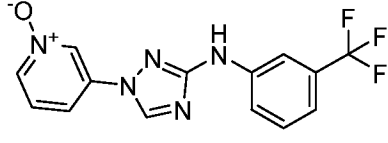
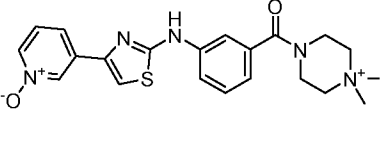
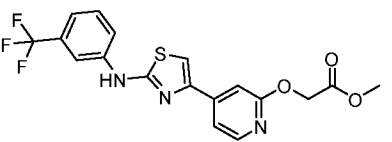
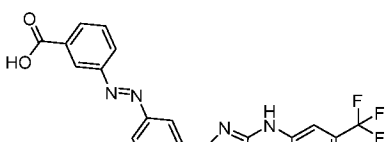
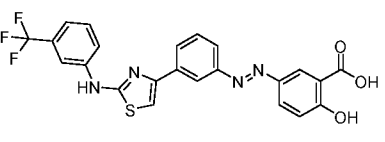
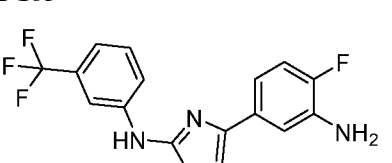
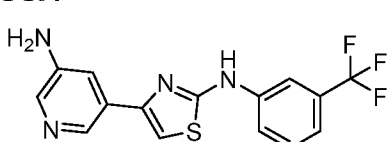
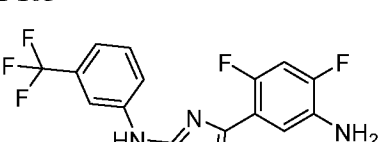
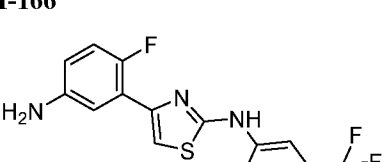
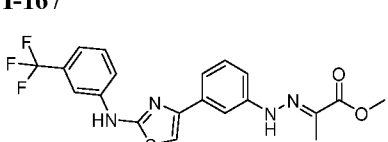
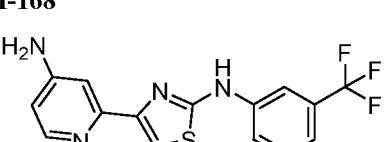
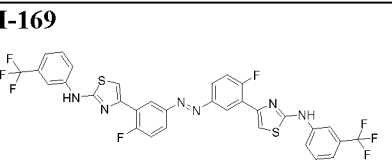
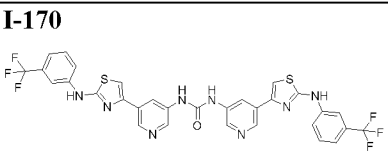
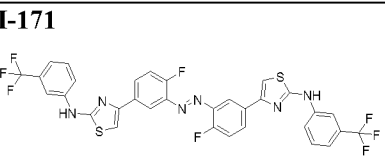
		
I-46	I-47	I-48
		
I-49	I-50	I-51
		
I-52	I-53	I-54
		
I-55	I-56	I-57
		
I-58	I-59	I-60
		
I-61	I-62	I-63
		
I-64	I-65	I-66

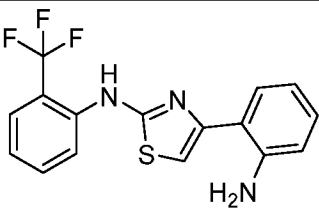
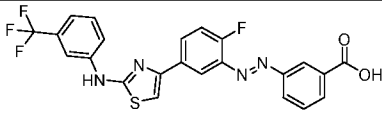
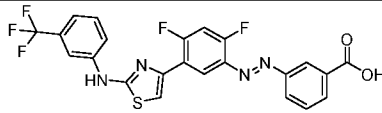
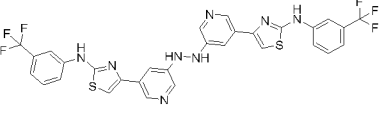
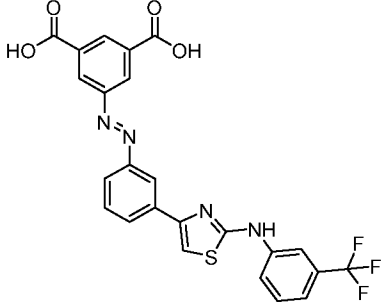
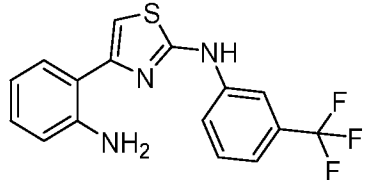
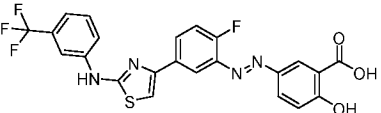
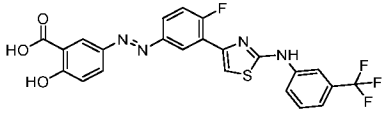
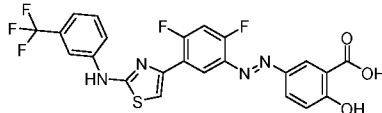
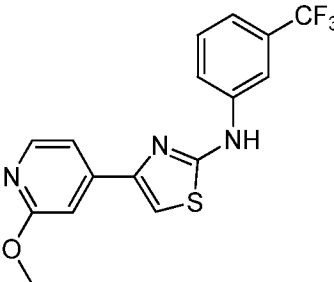
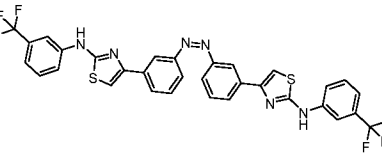
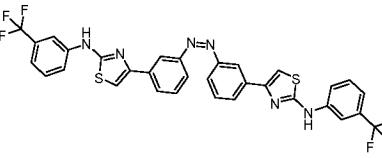
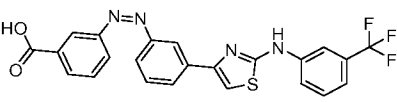
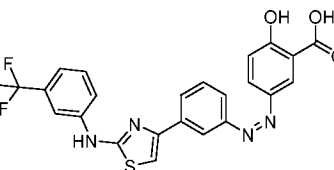
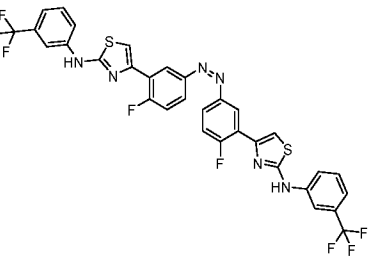
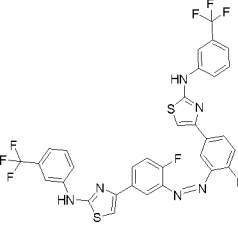
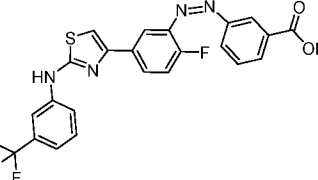
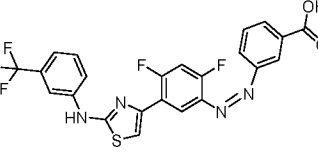
		
I-67 	I-68 	I-69 
I-70 	I-71 	I-72 
I-73 	I-74 	I-75 
I-76 	I-77 	I-78 
I-79 	I-80 	I-81 
I-82 	I-83 	I-84 
I-85	I-86	I-87

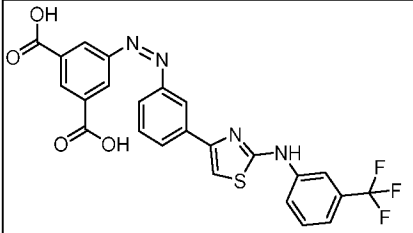
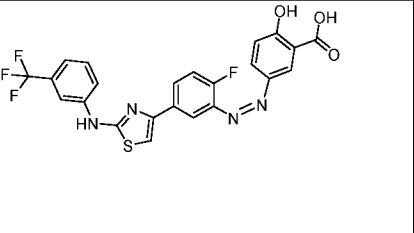
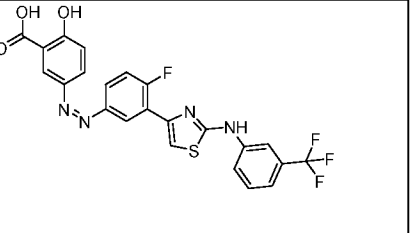
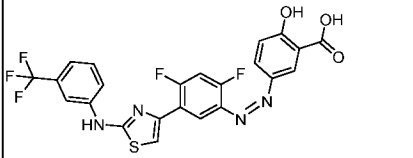
		
I-88	I-89	I-90
		
I-91	I-92	I-93
		
I-94	I-95	I-96
		
I-97	I-98	I-99
		
I-100	I-101	I-102
		
I-103	I-104	I-105
I-106	I-107	I-108

I-109 	I-110 	I-111
I-112 	I-113 	I-114
I-115 	I-116 	I-117
I-118 	I-119 	I-120
I-121 	I-122 	I-123
I-124 	I-125 	I-126

I-127 	I-128 	I-129
I-130 	I-131 	I-132
I-133 	I-134 	I-135
I-136 	I-137 	I-138
I-139 	I-140 	I-141
I-142 	I-143 	I-144
I-145 	I-146 	I-147

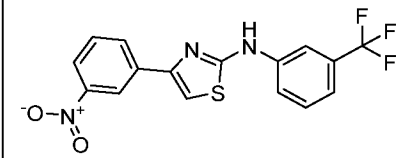
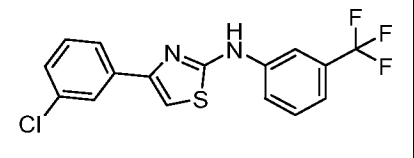
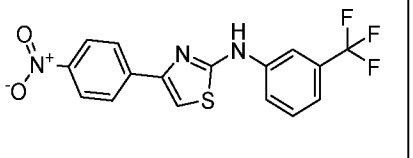
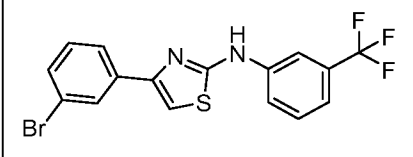
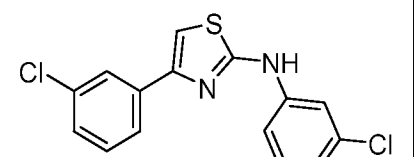
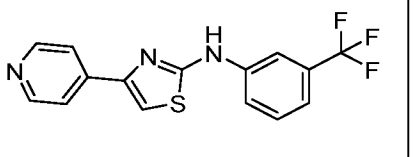
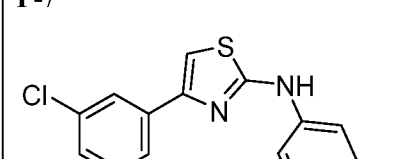
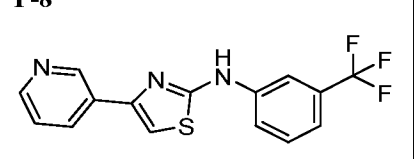
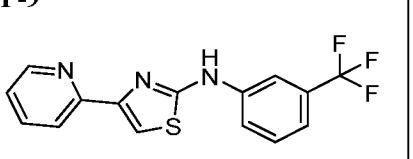
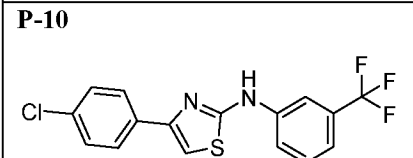
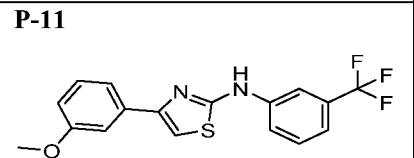
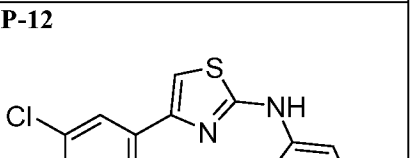
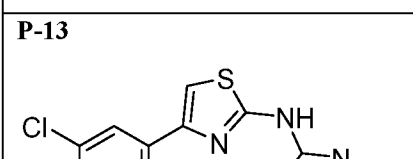
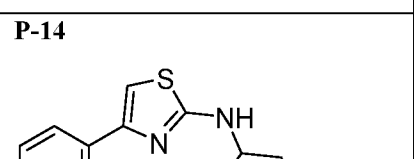
I-148 	I-149 	I-150 
I-151 	I-152 	I-153 
I-154 	I-155 	I-156 
I-157 	I-158 	I-159 
I-160 	I-161 	I-162 
I-163 	I-164 	I-165 
I-166 	I-167 	I-168 
I-169 	I-170 	I-171 
I-172	I-173	I-174

		
I-175 	I-176 	I-177 
I-178 	I-179 	I-180 
I-181 	I-182 	I-183 
I-184 	I-185 	I-186 
I-187 	I-188 	I-189 
I-190	I-191	I-192

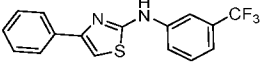
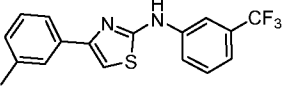
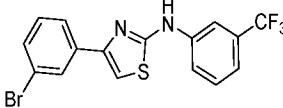
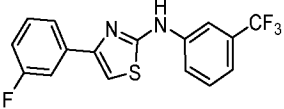
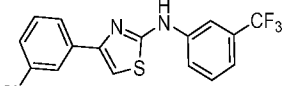
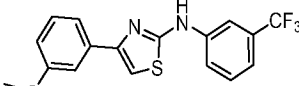
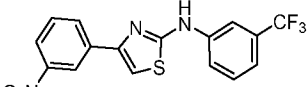
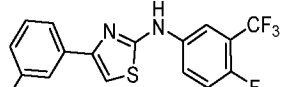
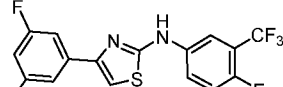
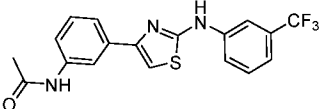
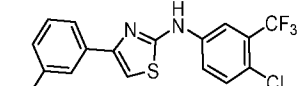
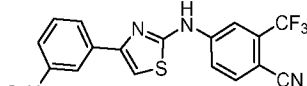
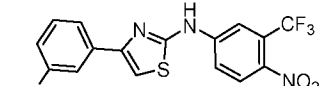
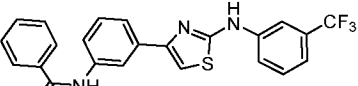
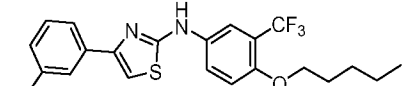
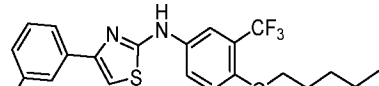
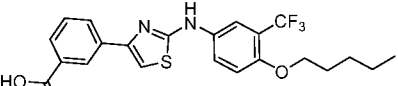
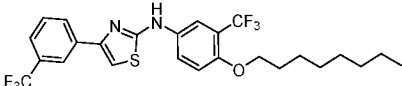
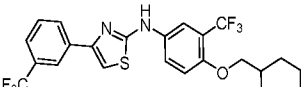
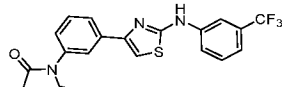
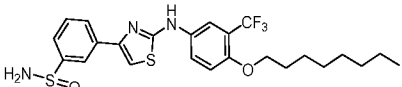
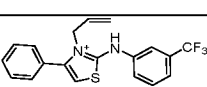
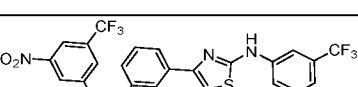
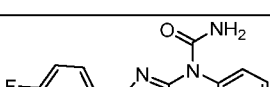
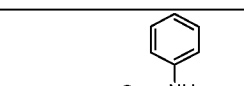
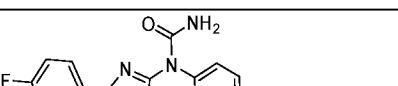
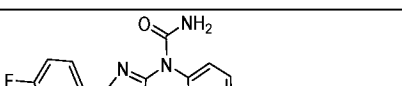
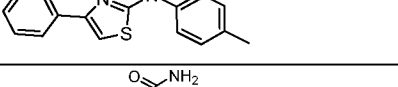
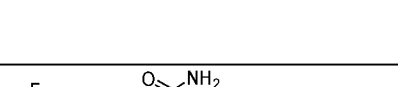
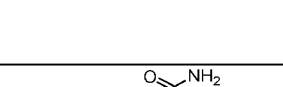
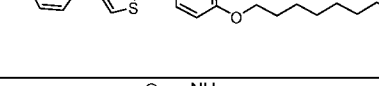
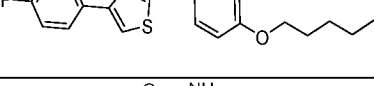
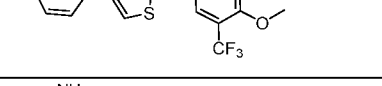
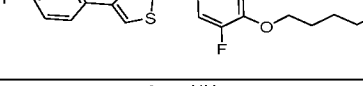
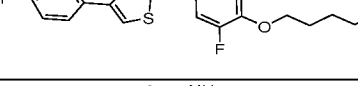
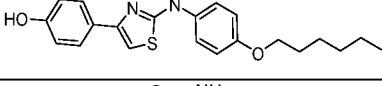
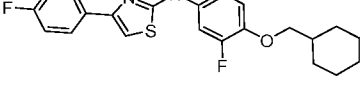
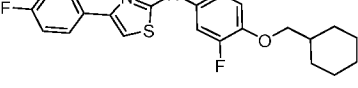
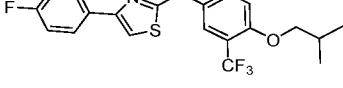
		
I-193 		

[00148] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение, указанное в Таблице 1-а, выше, или его фармацевтически приемлемую соль.

[00149] В некоторых вариантах реализации, соединение по настоящему изобретению не представляет собой

P-1 	P-2 	P-3 
P-4 	P-5 	P-6 
P-7 	P-8 	P-9 
P-10 	P-11 	P-12 
P-13 	P-14 	

[00150] В некоторых вариантах реализации, соединение по настоящему изобретению не представляет собой

[00151] В некоторых вариантах реализации, соединение по настоящему изобретению не представляет собой

[00152] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены или выделены, как правило,

синтетическими и/или полусинтетическими способами, известными специалистам в данной области для аналогичных соединений, и способами, подробно описанными в данном документе в Примерах. В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение обеспечивает соединение или промежуточное соединение, как описано в Примерах, или его соль.

4. Применения, Композиции и Введение:

Фармацевтически приемлемые композиции

[00153] В соответствии с другим вариантом реализации, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримой активации АНР или его мутанта в биологическом образце или у пациента. Количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримой активации АНР, или его варианта, или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации, количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримой активации АНР или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации, количество соединения в композициях по настоящему изобретению является таким, которое эффективно для измеримой активации АНР, или его варианта, или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации, композиция по данному изобретению сформирована для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации, композиция по данному изобретению сформирована для перорального введения пациенту.

[00154] Термин «пациент», используемый в данном документе, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00155] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он сформирован. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[00156] Термин «фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, эфир, или соль эфира, или другое производное соединения данного изобретения, которые, после введения реципиенту, способны высвободить, прямо или косвенно, соединение изобретения, или активный метаболит, или его остаток.

[00157] Как используется в данном документе, термин «активный метаболит или его остаток» означает, что его метаболит или остаток также активизирует АНР или его мутант. Термин «активный метаболит или его остаток» также означает, что его метаболит или остаток активизирует АНР, или его вариант, или мутант.

[00158] Композиции настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, ингаляцией

спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Термин «парентеральный», как используется в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, интраартикулярную, внутрисуставную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутрь пораженных тканей и интракраниальную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутривентально или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций по данному изобретению могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии с известными в данной области способами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов. Стерильная инъекционная композиция может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, это - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, обычно в качестве растворителя или суспензионной среды используются стерильные, фиксированные масла.

[00159] Для этой цели можно использовать любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно- или ди-глицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используются в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Кроме того, другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие подобные эмульгаторы или агенты для повышения биодоступности, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, можно применять для целей формирования композиции.

[00160] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

[00161] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить в виде суппозитория для ректального введения. Их можно получить путем смешивания агента с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00162] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить местно, особенно когда целью лечения являются области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Подходящие композиции для местного применения легко получить для каждой из этих областей или органов.

[00163] Местное применение в нижних отделах кишечного тракта может осуществляться в форме ректальных суппозиториев (см. выше) или в подходящей форме для клизмы. Также можно использовать трансдермальные пластыри для местного применения.

[00164] Для местного применения при условии, что фармацевтически приемлемые композиции могут быть сформированы в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного применения соединения данного изобретения включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгированный воск и воду. Альтернативно, при условии, что фармацевтически приемлемые композиции могут быть сформированы в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, цетилэфирный воск, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00165] Для офтальмологического применения при условии, что фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

[00166] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно также вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00167] Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению готовят для перорального введения. Такие композиции можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят без еды. В некоторых вариантах реализации, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с едой.

[00168] Количество соединений по настоящему изобретению, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в разовой лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предлагаемые композиции должны быть сформированы таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, можно было вводить дозу ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

[00169] Следует также понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента зависят от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость экскреции, сочетание лекарств, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое лечат. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00170] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу применения описанного в данном документе соединения для лечения заболевания или расстройства, связанного с AHR. В некоторых вариантах реализации, заболевание или расстройство, связанное с AHR, представляет собой расстройство, связанное с ангиогенезом, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, заболевание или расстройство, связанное с AHR, представляет собой рак, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, заболевание или расстройство, связанное с AHR, представляет собой воспалительное расстройство, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, заболевание или расстройство, связанное с AHR, представляет собой заболевание или расстройство, как описано в Gutiérrez-Vázquez C. *et al.*, *Immunity* **2018**, 48(1):19-33, и Rothhammer V., *et al.*, *Nat Rev Immunol.* **2019**;19(3):184-197, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Расстройства, связанные с ангиогенезом

[00171] В одном из аспектов, настоящее изобретение относится к способу лечения, или профилактики, или снижения риска расстройства, связанного с ангиогенезом, у пациента, включающему введение пациенту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации, расстройство, связанное с ангиогенезом, связано со сниженной экспрессией или активацией AHR.

[00172] В некоторых вариантах реализации, расстройство, связанное с ангиогенезом, представляет собой ретинопатию, псориаз, ревматоидный артрит, ожирение или рак (например, как описано ниже).

Рак

[00173] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или снижения риска развития рака у пациента, включающему введение пациенту соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации, рак связан со сниженной экспрессией или активацией арилуглеводородного рецептора (AHR).

[00174] Рак или пролиферативное заболевание или опухоль, подлежащие лечению с использованием соединений и способов и применений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, гематологический рак, лимфому, миелому, лейкоз, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак легких, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак костей, рак почек и рак сосудов.

[00175] В некоторых вариантах реализации, рак включает, без ограничения, лейкозы (*например*, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфолейкоз), истинная полицитемия, лимфома (*например*, болезнь Ходжкина или неходжкинская болезнь), макроглобулинемия Вальденстрема, множественная миелома, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (*например*, фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной

железы, плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак, аденокарцинома, карцинома потовых желез, сальных желез карцинома, папиллярная карцинома, папиллярная аденокарцинома, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечно-клеточная карцинома, гепатома, карцинома желчных протоков, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, рак легкого, мелкоклеточный карцинома легких, карцинома мочевого пузыря, эпителиальная карцинома, глиома, астроцитомы, мультиформная глиобластома (GBM, также известная как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиома, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластома, невринома слухового нерва, олигодендроглиомы, шванномы, нейрофибросаркома, менингиома, меланома, нейробластома и ретинобластома).

[00176] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластома (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластома, акустическую неврому, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластома или ретинобластома.

[00177] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой неврому слухового нерва, астроцитому (например, I степень – пилоцитарная астроцитомы, II степень – астроцитомы низкой степени злокачественности, III степень – анапластическая астроцитомы или IV степень – глиобластома (GBM)), хордома, лимфома ЦНС, краниофарингиома, глиома ствола головного мозга, эпендимомы, смешанная глиома, глиома зрительного нерва, субэпендимомы, медуллобластома, менингиома, метастатическая опухоль головного мозга, олигодендроглиомы, опухоли гипофиза, примитивная нейроэктодермальная (ПНЭО) опухоль или шваннома. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой тип, чаще обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимомы, ювенильная пилоцитарная астроцитомы (ЮПА), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидного тела, примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации, пациентом является взрослый человек. В некоторых вариантах реализации, пациентом является ребенок или педиатрический пациент.

[00178] Рак включает, в другом варианте реализации, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный рак (печеночный и желчный протоки), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный тракт (желудочный, колоректальный и двенадцатиперстный), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почки таза, неходжкинскую лимфому, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, рак коры надпочечников, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластома, ретинобластома или комбинацию одного или нескольких из вышеуказанных видов рака.

[00179] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Солодные опухоли обычно состоят из аномальной массы ткани, которая обычно не включает кисты или жидкие участки. В некоторых вариантах реализации, рак выбирают из

почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; анального рака; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или мелкоклеточный рак легкого (SCLC); рака яичников, эпителиального рака яичников, рака яичников или рака фаллопиевых труб; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака простаты; рака яичек; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; адренокортикальной карциномы; панкреатического рака; протоковой карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточного рака головы и шеи (SCCHN); рака слюнных желез; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, ассоциированных с нейрофиброматозом-1 (MPNST); макроглобулинемии Вальденстрема; или медуллобластомы.

[00180] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой ректальный рак. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах реализации, изобретения рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак фаллопиевых труб. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и костей. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой адренокортикальную карциному. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой MPNST, связанный с нейрофиброматозом-1. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой медуллобластому.

[00181] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой вирус-ассоциированный рак, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли, положительные на вирус папилломы человека (ВПЧ)-16, и Т-клеточный лейкоз взрослых, который вызывается вирусом лейкоза типа I Т-клеток человека (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в лейкоэмические клетки (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, раке носоглотки, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточном раке головы и шеи и раке клеток Меркеля. (См.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>;

см.

также

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02426892>).

[00182] В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ). В некоторых вариантах реализации, рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ). В некоторых вариантах реализации, рак выбирают из рака предстательной железы, рака печени и рака яичников.

Воспалительные расстройства

[00183] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения, профилактики или снижения риска развития воспалительного расстройства у пациента, включающему введение пациенту соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации, воспалительное расстройство связано со сниженной экспрессией или активацией арилуглеводородного рецептора (AHR). В некоторых вариантах реализации, воспалительное расстройство связано со сниженной экспрессией или активацией арилуглеводородного рецептора (AHR).

[00184] Воспалительные расстройства включают большое количество расстройств или состояний, которые связаны с различными заболеваниями, в том числе с участием иммунной системы, в том числе проявляющимися в аллергических реакциях и миопатиях, или неиммунными заболеваниями с причинным происхождением в воспалительных процессах, включая, но не ограничиваясь раком, атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Неограничивающие примеры расстройств, связанных с воспалением, включают, но не ограничиваются ими, вульгарные угри, астму, аутоиммунные заболевания, аутовоспалительные заболевания, целиакию, хронический простатит, дивертикулит, гломерулонефрит, гнойный гидраденит, гиперчувствительность, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), интерстициальный цистит, отит, воспалительные заболевания органов малого таза, реперфузионное повреждение, ревматизм, ревматоидный артрит, саркоидоз, отторжение трансплантата и васкулит.

[00185] В некоторых вариантах реализации, воспалительное расстройство представляет собой некротизирующий энтероколит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), аутоиммунные заболевания, болезнь Крона, целиакию, язвенный колит, сердечно-сосудистые заболевания, глазную болезнь Бехчета, рак молочной железы и другие.

[00186] Другие неограничивающие примеры воспалительного заболевания включают, помимо прочего, акне, вызванное кислотой повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, надпочечниковую недостаточность, болезнь Стилла у взрослых, респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, старение, алкогольный гепатит, алкогольную болезнь печени, аллерген-индуцированную астму, аллергический бронхолегочный, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергию, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, алопецию, очаговую алопецию, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, латеральный амиотрофический склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофибром, ангиодермическую эктодермальную дисплазию, заболевание базальной мембраны клубочков, заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело, болезнь Бехтерева, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки,

атопический дерматит, атрофический тиреоидит, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноопосредованную тромбоцитопению), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, инфекцию *Bacillus anthracis*, болезнь Бечета, воспаление, вызванное пчелиным укусом, синдром Бехгета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхолит, буллезную пемфигоидную (БП) астму, ожоги, бурсит, гипертрофию сердца, синдром запястного канала, болезнь Кастлемана, катаболические нарушения, катаракту, целиакию, аневризму головного мозга, воспаление, вызванное химическими раздражителями, хориоретинит, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и синдромом повышенной температуры (CANDLE), хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь легких недоношенных, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, рубцовую алопецию, колит, комплексный регионарный болевой синдром, осложнения трансплантации органов, конъюнктивит, заболевание соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию трансплантата роговицы, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, кожную красную волчанку (ККВ), криптококкоз, муковисцидоз, дефицит антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, дерматит эндотоксемии, дерматомиозит, диабетический макулярный отек, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндомиокардит, эндотоксемию, эозинофильную пневмонию, эпикондилит, буллезный эпидермолиз, мультиформную эритему, эритробластопению, эзофагит, наследственную амилоидотическую полинейропатию, наследственную холодовую крапивницу, наследственную средиземноморскую лихорадку, задержку роста плода, фибромиалгию, фистулизирующая болезнь Крона, пищевую аллергию, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, глютен-чувствительную энтеропатию, подагру, подагрический артрит, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь Грейвса, повреждения зоны роста, синдром Гийена-Барра, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, черепно-мозговую травму, головную боль, потерю слуха, болезни сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилические суставы, пурпура Геноха-Шоленна, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, наследственные заболевания соединительной ткани, опоясывающий и простой герпес, гнойный гидраденит (ГС), эндопротезирование тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, болезнь гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммониемию, гиперкальциемию, гиперхолестеринемию, гиперэозинофильный синдром (ГЭС), гипериммуноглобулинемию Д с рекуррентной лихорадкой (ГИДС), гиперчувствительный пневмонит, гипертрофный остеогенез, гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую полиневропатию, идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), пигментное недержание мочи (ПНМ, синдром Блоха-Сименса), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит А, В, С, D и Е, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей,

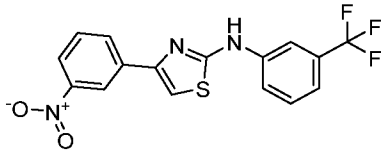
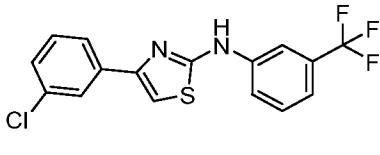
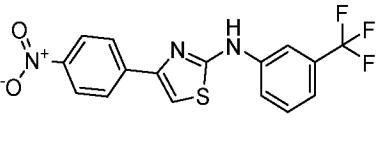
включая нос и придаточные пазухи, такие как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную невропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусом насекомого, интерстициальный цистит, интерстициальное заболевание легких, ирит, воспаление вызванное раздражителем, ишемию/реперфузию, эндопротезирование суставов, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склерозирующий лишай (СЛ), миастенический синдром Ламберта-Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла-Уэллса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром полиорганного поражения, множественный склероз, атрофию мышц, мышечную дистрофию, миастению гравис (МГ), миелиодиспластический синдром, миокардит, миоцит, назальный синусит, некротизирующий энтероколит, неонатальное полисистемное воспалительное заболевание (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, невропатологические заболевания, неаллергическую индуцированную астму, ожирение, глазную аллергию, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантатного органа, синдром Осера-Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионихию, болезнь Педжета, костную болезнь Педжета, панкреатит, болезнь Паркинсона, детскую ревматологию, воспалительные заболевания органов малого таза, пузырчатку, обычную пузырчатку (PV), буллезный пемфигоид (БП), перикардит, периодическую лихорадку, периодонтит, перитонеальный эндометриоз, пернициозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическую лихорадку, афтозный фарингит и шейную лимфаденопатию), фарингит и аденит (синдром PFAPA), растительно-раздражающее воспаление, пневмоцистозную инфекцию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное маслом ядовитого плюща/урушиола, узелковый полиартрит, полихондрит, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, поухит, реперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный билиарный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, обычный псориаз, псориатический артрит, псориатический эпидермис, психосоциальные стрессовые заболевания, заболевания легких, легочный фиброз, легочную гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, пиогенный стерильный артрит, синдром Рейно, болезнь Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, респираторный дистресс-синдром, заболевание сетчатки, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревмокардит, ревматические заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, псориазный ринит, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродермию, сколиоз, себорею, сепсис, септический шок, сильную боль, синдром Сезари, серповидноклеточную анемию, силикоз-индуцированное заболевание (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, сенсibilизацию кожи (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), апноэ во сне, спинномозговую травму спинного мозга, спинальный стеноз, спондилоартропатию, спортивные травмы, растяжения и вывихи, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, синовиальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции (ССВО), системная красная волчанка, системная болезнь тучных клеток (СМЦК), системный васкулит, ювенильный

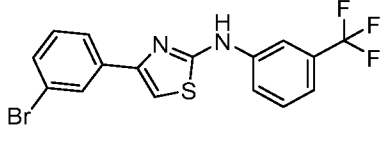
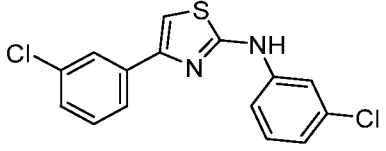
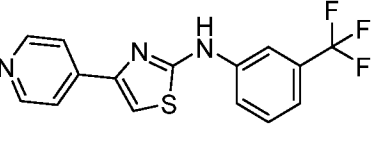
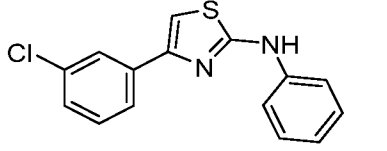
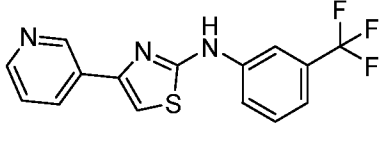
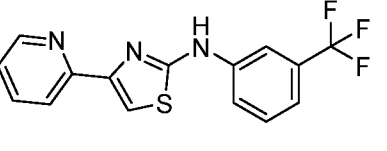
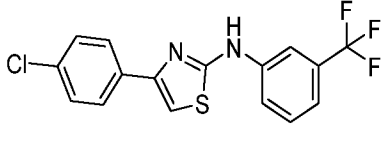
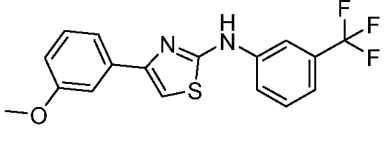
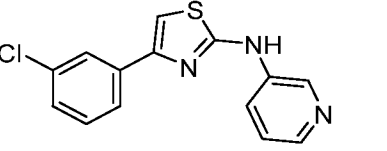
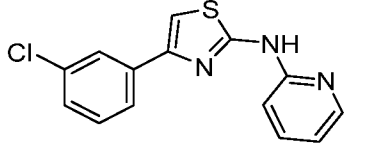
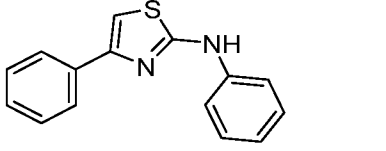
идиопатический системный артрит, височный артериит, тендинит, теносиновит, тромбоцитопению, тиреоидит, тиреоидит, трансплантат тканей, токсоплазмоз, трахома, отторжение трансплантата, черепно-мозговую травму, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, фактор некроза опухоли (TNF), рецептор-ассоциированный периодический синдром (TRAPS), сахарный диабет типа 1, диабет типа 2, осложнения сахарного диабета типа 1 или 2, язвенный колит, крапивницу, миому матки, увент, увеоретинит, рестеноз сосудов, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла.

[00187] Используемый в данном документе термин «воспалительное заболевание кишечника» или «ВЗК» представляет собой собирательный термин, описывающий воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, наиболее распространенными формами которых являются язвенный колит и болезнь Крона. Другие формы ВЗК, которые можно лечить раскрытыми в настоящем документе соединениями, композициями и способами, включают диверсионный колит, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагеновый колит и лимфоцитарный колит), атипичный колит, псевдомембранозный колит, фульминантный колит, аутистический энтероколит, неопределенный колит, болезнь Бехгета, гастродуоденальная БК, еюноилент, илент, илеоколит, колит Крона (гранулематозный), синдром раздраженного кишечника, мукозит, лучевой энтерит, синдром короткой кишки, глютенная болезнь, язву желудка, дивертикулит, поухит, проктит и хроническую диарею.

[00188] Используемый в данном документе термин лечение или профилактика воспалительного заболевания также включает ослабление или снижение одного или нескольких симптомов воспалительного заболевания. Если воспалительное заболевание или расстройство представляет собой ВЗК, термин «симптомы ВЗК» может относиться к обнаруженным симптомам, таким как боль в животе, диарея, ректальное кровотечение, потеря веса, лихорадка, потеря аппетита и другие более серьезные осложнения, такие как обезвоживание, анемия и недостаточность питания. Ряд таких симптомов подлежит количественному анализу (*например*, потеря веса, лихорадка, анемия и др.). Некоторые симптомы легко определяются с помощью анализа крови (*например*, анемия) или теста, выявляющего наличие крови (*например*, ректальное кровотечение). Термин «где указанные симптомы уменьшаются» относится к качественному или количественному уменьшению обнаруживаемых симптомов, включая, но не ограничиваясь этим, обнаруживаемое влияние на скорость выздоровления от заболевания (*например*, скорость увеличения массы тела). Диагноз обычно устанавливается путем эндоскопического исследования слизистой оболочки и патологического исследования образцов эндоскопической биопсии. Течение ВЗК различно и часто связано с перемежающимися периодами ремиссии заболевания и обострения заболевания. Описаны различные методы для характеристики активности заболевания и тяжести ВЗК, а также ответа на лечение у субъектов, страдающих ВЗК. Лечение в соответствии с настоящими способами обычно применимо к субъекту, имеющему ВЗК любого уровня или степени активности заболевания.

[00189] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения, или профилактики, или снижения риска нарушения, связанного с ангиогенезом, рака или воспалительного заболевания, такого как описанные выше, включающий введение пациенту соединения, выбранного из:

P-15 	P-16 	P-17 
P-18	P-19	P-20

		
P-21 	P-22 	P-23 
P-24 	P-25 	P-26 
P-27 	P-28 	

или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[00190] Соединения и композиции в соответствии со способом по настоящему изобретению можно вводить в любом количестве и любым способом введения, эффективным для активации AHR и лечения или уменьшения тяжести заболевания, например, как описано в настоящем документе. Точное количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания или состояния, конкретного агента, его способа введения и тому подобное. Соединения изобретения предпочтительно сформированы в виде единичной дозы для упрощения введения и равномерности дозировки. Выражение «единичная дозированная форма», используемое в данном документе, относится к физически дискретной единице соответствующего агента для пациента, подлежащего лечению. Однако, следует понимать, что общее ежедневное применение соединений и композиций настоящего изобретения будет решаться лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая подлежащее лечению расстройство и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого соединения; конкретная используемая композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, способ введения и скорость выведения используемого конкретного соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «пациент», используемый в данном документе, означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00191] Фармацевтически приемлемые композиции изобретения могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интракостерально, интравагинально, внутривенно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде орального или назального спрея, или тому подобное, в зависимости от тяжести заболевания поддающегося лечению. В некоторых вариантах

реализации, соединения изобретения могут вводиться перорально или парентерально в дозировке от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг и предпочтительно от около 1 мг/кг до около 25 мг/кг, в зависимости от веса тела субъекта, один или несколько раз в день, до получения желаемого терапевтического эффекта.

[00192] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[00193] Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляным суспензии могут быть сформулированы согласно способам известным в данной области техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором, суспензией или эмульсией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствором в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, это - вода, раствор Рингера, U.S.P и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, обычно в качестве растворителя или суспензионной среды используются стерильные, фиксированные масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в подготовке инъекции используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00194] Инъекционные композиции могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через бактериальный фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

[00195] Для того, чтобы продлить действие соединения настоящего изобретения, часто желательно замедлить всасывание вещества из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения потом зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в носителе-масле. Инъекционные формы депо получают путем образования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количества вещества к количеству полимера и природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо формы получают путем улавливания соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями тела.

[00196] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой

суппозитории, которые можно получить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00197] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат, и/или а) наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и акация, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, д) раствором тормозящего вещества, такого как парафин, е) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, э) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, ж) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и з) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

[00198] Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области создания фармацевтических рецептур. Они могут необязательно содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут иметь такую композицию, что они высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры капсулирующих составов, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00199] Активные соединения также могут быть в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области создания фармацевтических рецептур. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также включать, как это обычно на практике, дополнительные вещества, иные, чем инертные разбавители, *например*, смазки для таблетирования и другие соединения, помогающие в таблетировании, такие как, стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные вещества. Они необязательно могут содержать контрастные агенты, а также могут быть композициями, которые высвобождают активный ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно, в

отсроченном порядке. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00200] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивается в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические композиции, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как находящиеся в пределах объема данного изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для улучшения прохождения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем использования контролирующей скорость мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Совместное введение с одним или несколькими другими терапевтическими агентами

[00201] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композициях по настоящему изобретению также могут присутствовать дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния. Используемые в данном документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00202] В некоторых вариантах реализации, настоящее изобретение относится к способу лечения раскрытого заболевания или состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и одновременное или последовательное введение эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, таких как те, что описаны в данном документе. В некоторых вариантах реализации, способ включает совместное введение дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации, способ включает совместное введение дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации, комбинация раскрытого соединения и дополнительного терапевтического агента или агентов действует синергически.

[00203] Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими соединениями, возможная комбинированная терапия в виде фиксированных комбинаций или введение соединения по настоящему изобретению и одного или нескольких других терапевтических соединений в шахматном порядке или назначаться независимо друг от друга или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или нескольких других терапевтических соединений.

[00204] Один или несколько других терапевтических агентов можно вводить отдельно от соединения или композиции по изобретению как часть схемы многократного дозирования. Альтернативно, один или несколько других терапевтических агентов могут быть частью единичной лекарственной формы, смешанной вместе с соединением по настоящему изобретению в одной композиции. При введении в виде режима многократного дозирования один или несколько других терапевтических агентов и соединение или композицию по изобретению можно вводить одновременно, последовательно или в течение определенного периода времени друг от друга, например, в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18,

20, 21, 22, 23 или 24 часов друг от друга. В некоторых вариантах реализации, один или несколько других терапевтических агентов и соединение или композицию по изобретению вводят в виде многократного режима дозирования с интервалом более 24 часов.

[00205] Используемый в данном документе термин «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с данным изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с одним или несколькими другими терапевтическими агентами одновременно или последовательно в отдельных стандартных дозированных формах или вместе в одной стандартной дозированной форме. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает единичную лекарственную форму, содержащую соединение по настоящему изобретению, один или несколько других терапевтических агентов и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

[00206] Количество соединения по изобретению и одного или нескольких других терапевтических агентов (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно комбинировать с материалами-носителями для получения единичной дозированной формы, варьируется в зависимости от лечения хозяина и особого способа введения. Предпочтительно композиция по изобретению должна быть сформирована таким образом, чтобы можно было вводить дозу соединения по изобретению от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

[00207] В тех композициях, которые содержат один или несколько других терапевтических агентов, один или несколько других терапевтических агентов и соединение по изобретению могут действовать синергически. Следовательно, количество одного или нескольких других терапевтических агентов в таких композициях может быть меньше, чем требуется при монотерапии с использованием только этого терапевтического агента. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 г/кг массы тела/день одного или нескольких других терапевтических агентов.

[00208] Количество одного или нескольких других терапевтических агентов, присутствующих в композициях по настоящему изобретению, может быть не больше, чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество одного или нескольких других терапевтических агентов в композициях, раскрытых в настоящее время, находится в диапазоне примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента. В некоторых вариантах реализации, один или несколько других терапевтических агентов вводят в дозе примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, около 90% или около 95% от количества, обычно вводимого для этого агента. Используемая в данном документе фраза «обычно вводимая» означает количество одобренного FDA терапевтического агента, одобренное для введения согласно вкладышу на этикетке FDA.

[00209] Соединения по данному изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовались для преодоления рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после травмы). Однако у пациентов, использующих стенты или другие имплантируемые устройства, существует риск образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или смягчить путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением по данному изобретению,

представляют собой еще один вариант реализации настоящего изобретения.

Примеры других терапевтических агентов

[00210] В некоторых вариантах реализации, в настоящем документе представлены способы лечения, при которых соединение-агонист АНР, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с агентом для лечения воспалительного заболевания или состояния. Примеры агентов для лечения воспалительного заболевания или состояния, которые можно применять в комбинации с описанными в данном документе соединениями, включают модуляторы альфа-фетопротейна; антагонист рецептора аденозина А3; лиганды аденомедуллина; ингибиторы гена АКТ1; антибиотики; противогрибковые препараты; ингибиторы ASK1; ингибиторы АТФазы; антагонисты бета-адренорецепторов; ингибиторы БТК; ингибиторы кальциневрина; модуляторы углеводного обмена; ингибиторы катепсина S; антагонисты хемокинов CCR9; модуляторы CD233; модуляторы CD29; антагонисты CD3; ингибиторы лиганда CD40; антагонисты лиганда рецептора CD40; ингибиторы хемокинового лиганда CXCL; ингибиторы гена CHST15; модуляторы коллагена; антагонисты CSF-1; модуляторы хемокинов CX3CR1; экобиотики; ингибиторы лиганда эотаксина; агонисты простагландинных рецепторов EP4; модуляторы FI FO АТФ-синтазы; агонисты или модуляторы фарнезольного рецептора X (FXR и NR1 H4); трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ); ингибиторы фракталкинового лиганда; антагонисты рецептора свободных жирных кислот 2; ингибиторы фактора транскрипции GATA 3; агонисты глюкагоноподобного пептида 2; агонисты глюкокортикоидов; модуляторы глюкокортикоидных рецепторов; агонисты гуанилатциклазного рецептора; ингибиторы пролилгидроксилазы HIF; ингибиторы гистондеацетилазы; модуляторы антигена HLA класса II; стимулятор индуцируемого фактора гипоксии-1; ингибиторы гена ICAM1; модуляторы бета-лиганда IL-1; антагонисты IL-12; антагонисты IL-13; антагонисты IL-18; агонисты IL-22; антагонисты IL-23; ингибиторы IL-23A; антагонисты IL-6; антагонисты рецептора IL-7; антагонисты рецептора IL-8; антагонисты интегрина альфа-4/бета-1; антагонисты интегрин альфа-4/бета-7; антагонисты интегрин; ингибиторы лиганда интерлейкина; антагонисты рецептора интерлейкина 17A; лиганды интерлейкин-1 бета; ингибиторы рецептора 2, подобные интерлейкину 1; модуляторы рецептора IL-6; ингибиторы тирозинкиназы JAK; ингибиторы тирозинкиназы Jak1; ингибиторы тирозинкиназы Jak3; стимуляторы лактоферрина; LanC-подобные модуляторы белка 2; ингибиторы эластата лейкоцитов; ингибиторы лейкоцитарной протеиназы-3; ингибиторы MAdCAM; антагонист меланинконцентрирующего гормона (MCH-1); агонисты меланокортина; ингибиторы металлопротеазы-9; терапевтические средства, нацеленные на микробиом; агонисты рецептора C натрийуретического пептида; лиганды нейрегулина-4; ингибиторы NLRP3; антагонисты рецептора NK, активирующие NKG2 D; ингибиторы ядерного фактора каппа B; антагонисты опиоидных рецепторов; ингибиторы лиганда OX40; ингибиторы оксидоредуктазы; модуляторы пуринорецепторов P2X7; ингибиторы ФДЭ-4; ингибиторы гомолога 1 пеллино; агонисты PPAR альфа/дельта; агонисты PPAR гамма; ингибиторы белка fimH; ингибиторы гликопротеинового лиганда-1 P-селектина; ингибиторы рецепторов тирозинкиназы Ret; ингибиторы киназы RIP-1; ингибиторы киназы RIP-2; ингибиторы РНК-полимеразы; стимуляторы сфингозин-1-фосфатфосфатазы-1; агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-5; антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1; ингибиторы антигена-1 стволовых клеток; модуляторы супероксиддисмутазы; ингибиторы SYK; ингибитор тканевой трансглутаминазы; антагонисты TLR-3; антагонисты TLR-4; ингибиторы Toll-подобного рецептора 8 (TLR8); агонисты TLR-9; ингибиторы лиганда TNF альфа; ингибиторы лиганда TNF; модуляторы лиганда TNF альфа; антагонисты TNF; ингибиторы TPL-2; модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15;

ингибиторы тирозинкиназы Tyc2; антагонисты рецептора IL-1 типа I; ваниллоидные агонисты VR1; и ингибиторы зонулина и их комбинации.

[00211] В некоторых вариантах реализации, один или несколько терапевтических агентов представляет собой противовоспалительный агент. Противовоспалительные агенты включают, но не ограничиваются ими, НПВП, неспецифические и COX-2-специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), иммунодепрессанты и метотрексат. Неограничивающие примеры НПВП включают, но не ограничиваются ими, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунисал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенопрофен кальция, кетопрофен, натрий набуметон, сульфасалазин, толметин натрия и гидроксихлорохин. Примеры НПВП также включают специфические ингибиторы COX-2 (*т.е.* соединение, которое ингибирует COX-2 с IC₅₀, которое по меньшей мере в 50 раз ниже, чем IC₅₀ для COX-1), такие как целекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

[00212] В дополнительном варианте реализации, противовоспалительным агентом является салицилат. Салицилаты включают, но не ограничиваются ими, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия и салицилаты холина и магния.

[00213] Противовоспалительный агент также может представлять собой кортикостероид. Например, кортикостероид может быть выбран из кортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизолона фосфата натрия и преднизона. В некоторых вариантах реализации, противовоспалительный терапевтический агент представляет собой соединение золота, такое как тиомалат золота натрия или ауранофин.

[00214] В некоторых вариантах реализации, противовоспалительный агент представляет собой ингибитор метаболизма, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

[00215] В некоторых вариантах реализации, противовоспалительное соединение представляет собой моноклональное антитело к C5 (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонист TNF, такой как энтанерцепт, или инфликсимаб, который представляет собой моноклональное антитело к TNF-альфа.

[00216] В данный документ включены способы лечения, при которых описанное в данном документе соединение вводят в комбинации с иммунодепрессантом. В некоторых вариантах реализации, иммунодепрессант представляет собой метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн или мофетил микофенолата.

[00217] В настоящее описание включены способы лечения, при которых соединение-агонист AHR, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с классом агентов для лечения ВЗК. Примеры классов средств для лечения ВЗК, которые можно использовать в комбинации с описанным в данном документе соединением, включают ингибиторы ASK1, антагонисты бета-адренорецепторов, ингибиторы BTK, ингибиторы бета-глюкуронидазы, модуляторы брадикининовых рецепторов, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциевых каналов, ингибиторы катепсина S, антагонисты хемокинов CCR3, антагонисты лиганда рецепторов CD40, ингибиторы лиганда хемокина CXС, ингибиторы гена CHST15, модуляторы коллагена, антагонисты CSF-1, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы цитохром P450 3A4, ингибиторы лиганда эотаксина, агонисты простагнандных рецепторов EP4, агонисты рецепторов эритропоэтина, ингибиторы фракталкинового лиганда, антагонисты рецепторов свободных жирных кислот 2, ингибиторы фактора транскрипции GATA 3, агонисты глюкагоноподобного пептида 2, агонисты

глюкокортикоидов, агонисты рецепторов гуанилатциклазы, ингибиторы гистондеацетилазы, модуляторы антигена HLA класса II, антагонисты IL-12, антагонисты IL-13, антагонисты IL-23, антагонисты IL-6, модуляторы рецепторов IL-6, модуляторы рецепторов интерлейкина-7, антагонисты IL-7, антагонисты IL-8, антагонисты интегрин альфа-4/бета-1, антагонисты интегрин альфа-4/бета-7, антагонисты интегрин альфа-Е, антагонисты интегрин бета-7, ингибиторы лиганда интерлейкина, лиганд интерлейкина-2, антагонисты рецептора интерлейкина 17А, лиганды интерлейкин-1 бета, модуляторы лиганда интерлейкин-1 бета, ингибиторы IRAK4, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы Jak1, ингибиторы тирозинкиназы Jak3, модуляторы LanC подобного белка-2, модуляторы липоксигеназы, ингибиторы MAdCAM, ингибиторы матриксных металлопротеаз, агонисты меланокортина, ингибиторы металлопротеазы-9, агонисты рецептора натрийуретического пептида С, лиганды нейрегулина-4, антагонисты NK-рецепторов, активирующих NKG2 D, антагонисты опиоидных рецепторов, антагонисты дельта опиоидных рецепторов, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуринорецепторов P2X7, ингибиторы ФДЕ 4, модуляторы фагоцитозстимулирующих пептидов, ингибиторы калиевых каналов, агонисты PPAR альфа, агонисты PPAR дельта, агонисты PPAR гамма, ингибиторы белка fimH, ингибиторы гликопротеинового лиганда Р-селектина-1, ингибиторы РНК-полимеразы, стимуляторы сфингозин-1-фосфатфосфатазы-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатфосфатазы, агонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, антагонисты сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора-5, ингибиторы гена STAT3, ингибиторы антигена-1 стволовых клеток, модуляторы супероксиддисмутаза, стимуляторы супероксиддисмутаза, ингибиторы SYK, ингибиторы лиганда TGF бета 1, агонисты тимулина, антагонисты TLR, агонисты TLR, ингибиторы лиганда TNF альфа, антагонисты TNF, модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14, модуляторы рецептора TNF типа II, ингибиторы Tpl 2 и ингибиторы зоналина.

[00218] В данный документ включены способы лечения, в которых описанное в данном документе соединение вводят в комбинации с агентом для лечения ВЗК. Примеры агентов для лечения ВЗК, которые можно использовать в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, таутомером или дейтерированным аналогом, включают агенты, представленные в настоящем документе для лечения воспалительного заболевания или состояние и ABX-464, адалимумаб; аликафорсен, ALLO-ASC-CD, AMG-966, анакинра, апремиласт; Алеквел; AMG-139; амиселимод, ASD-003, ASP-3291, AX-1505, BBT-401, бальсалазид; беклометазона дипропионат; BI-655130, BMS-986184; будесонид; CEQ-508; цертолизумаб; ChAdOx2-HAV, дексаметазона натрия фосфат, DNVX-078, этанерцепт; цибинетид; Clostridium butyricum; ETX-201, голимумаб; GS-4997, GS-9876, GS-4875, GS-4059, инфликсимаб; месалазин, HLD-400, LYC-30937 EC; IONIS-JBI1-2.5Rx, JNJ-64304500, JNJ-4447, налтрексон; натализумаб; нейхулизумаб, олсалазин; PH-46-A, пропионил-L-карнитин; PTG-100; реместемцел-L; такролимус; тедуглутид; тофацитиниб; ASP-1002; устекинумаб; ведолизумаб; AVX-470; INN-108; SGM-1019; PF-06480605; PF-06651600; PF-06687234; RBX-8225, SER-287; тетаникс; TOP-1288; VBY-129; 99mTc-аннексин V-128; бертилиумаб; DLX-105; долканатид; FFP-104; филготиниб; форалумаб; GED-0507-34-Levo; гивиностат; GLPG-0974; иберогаст; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; ларазотида ацетат; LY-3074828, мидизмаза; олокизумаб; OvaSave; P-28-GST; PF-547659; преднизолон; QBECO; RBX-2660, RG-7835; JKB-122; SB-012; STNM-01; Debio-0512; TRK-170; цукапсаин; ABT-494; Ампион; BI-655066; каротегаст метил; кобитолимо; элафибранор; этролизумаб; GS-5745; HMPL-004; LP-02, озанимод; пефицитиниб; кветмолимаб (E-6011); RHB-104; рифаксимин; тилдракизумаб; тралокинумаб; бродалумаб; лаквинимод; плеканатид;

видофлудимус; и AZD-058.

ПРИМЕРЫ

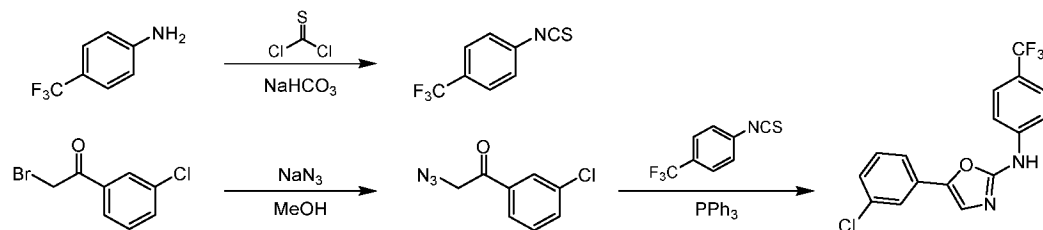
[00219] Следующие примеры приведены с целью дополнительной иллюстрации изобретения, и не должны толковаться как ограничивающие изобретение. Если не указано иное, одна или несколько таутомерных форм соединений из примеров, описанных ниже, могут быть получены *in situ* и/или выделены. Все таутомерные формы соединений примеров, описанных ниже, следует считать раскрытыми. Температуры даны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все упаривания проводят при пониженном давлении, предпочтительно примерно от 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими методами, *например*, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, *например*, МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники.

[00220] Все исходные материалы, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными специалистам в данной области. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами органического синтеза, известными специалистам в данной области, как показано в следующих примерах.

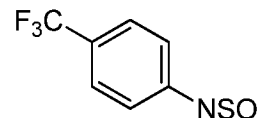
Пример 1: Синтез иллюстративных соединений

[00221] Некоторые иллюстративные соединения получают по следующим схемам.

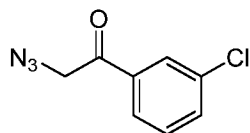
I-61



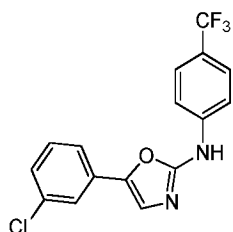
Стадия 1: 1-Изотиоцианато-4-(трифторметил)бензол



[00222] К раствору NaHCO_3 (521,38 мг, 6,20 ммоль, 2 экв.) в H_2O (5 мл) добавляли раствор 4-(трифторметил)анилина (500 мг, 3,10 ммоль, 384,62 мкл, 1 экв.) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям в течение 0,5 часа тиокарбонилдихлорид (356,44 мг, 3,10 ммоль, 237,63 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/0, R_f = 0,8) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензола (500 мг, 2,34 ммоль, выход 75,4%, чистота 95,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 2H).

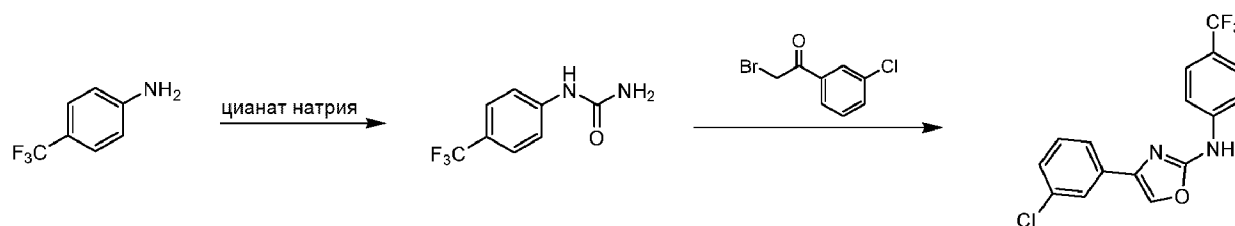
Стадия 2: 2-Азидо-1-(3-хлорфенил)этанон

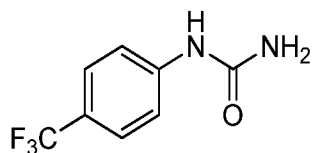
[00223] К раствору 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (500 мг, 2,14 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли NaN₃ (167,06 мг, 2,57 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 4 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0,4) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-азидо-1-(3-хлорфенил)этанона (400 мг, 1,84 ммоль, выход 86,0%, чистота 90,0%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H).

Стадия 3: 5-(3-Хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин

[00224] К смеси 2-азидо-1-(3-хлорфенил)этанона (300 мг, 1,38 ммоль, 1 экв.) и 1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензола (350 мг, 1,64 ммоль, 1,19 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли PPh₃ (543,07 мг, 2,07 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) показала, что исходный материал остался, и было обнаружено много новых пятен. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого PE до PE/EtOAc = 3/2, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40). Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (состояние HCl; колонка: Phenomenex SynergiC18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 70%-90%, 10 мин.) и лиофилизировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (условия; колонка: Agela DuraShellC18 250*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 58%-88%, 10 мин]; В%: 65%-95%, 8 мин) и лиофилизировали с получением 5-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (30,88 мг, 89,09 мкмоль, выход 6,4%, чистота 97,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,74 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,64–7,58 (м, 3H), 7,54 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41–7,36 (м, 2H), 7,27 (дд, J = 1,0, 8,0 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 339,0, 341,0 [M+H]⁺.

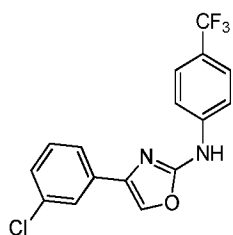
I-63

Стадия 1: [4-(Трифторметил)фенил]мочевина



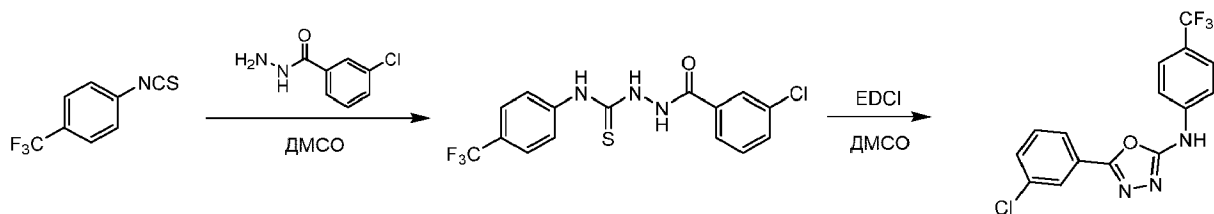
[00225] К смеси 4-(трифторметил)анилина (4,08 г, 25,33 ммоль, 3,14 мл, 1 экв.) в AcOH (7 мл) и H₂O (7 мл) добавляли цианат натрия (3,29 г, 50,67 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 40 °С в течение 4 часов к вышеуказанной смеси добавляли 30 мл воды, перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,33) с получением [4-(трифторметил)фенил]мочевины (2,5 г, 12,25 ммоль, выход 48,3%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,94 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 4H), 6,03 (широкий с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 205,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(3-Хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин

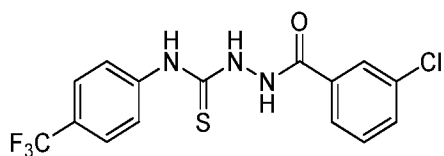


[00226] Смесь [4-(трифторметил)фенил]мочевины (500 мг, 2,45 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (514,67 мг, 2,20 ммоль, 0,9 экв.) в этиленгликоле (5 мл) перемешивали при 150 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂ в микроволновой печи. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который дважды очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 51%-81%, 10 мин; колонка: Agela DuraShell C18 250*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин. (23,7 мг, 69,97 мкмоль, выход 2,8%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,96 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 339,0, 341,0 [M+H]⁺.

I-64



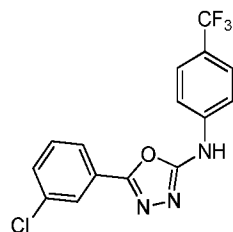
Стадия 1: 1-[3-Хлорбензил)амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]тиомочевина



[00227] К раствору 1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензола (450 мг, 1,99 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (1

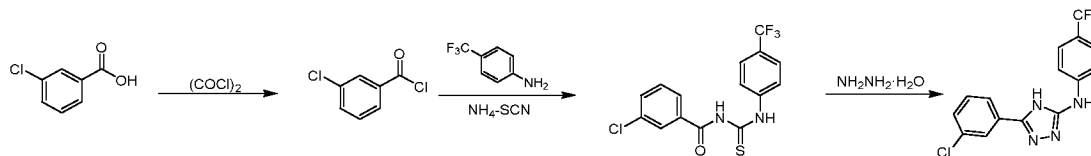
мл) добавляли 3-хлорбензогидразид (374,05 мг, 2,19 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 12 ч. К смеси добавляли H₂O (10 мл) и фильтровали. Отфильтрованный осадок собирали с получением 1-[(3-хлорбензоил)амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]тиомочевины (700 мг, 1,69 ммоль, выход 84,6%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,74 (широкий с, 1H), 10,02 (широкий с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,78 -7,74 (м, 2H), 7,72-7,66 (м, 3H), 7,59-7,53 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 374,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(3-Хлорфенил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадизол-2-амин

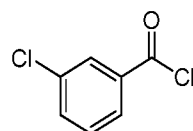


[00228] К раствору 1-[(3-хлорбензоил)амино]-3-[4-(трифторметил)фенил]тиомочевины (370 мг, 890,90 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли EDCI (204,94 мг, 1,07 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. К смеси добавляли H₂O (10 мл) и фильтровали, затем собирали отфильтрованный осадок, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого РЕ до РЕ/ЕtОAc = 4/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 1/1), *R_f* = 0,6) с получением 5-(3-хлорфенил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадизол-2-амин (75,81 мг, 220,80 мкмоль, выход 24,8%, чистота 98,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,26 (широкий с, 1H), 7,90–7,84 (м, 2H), 7,83–7,78 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 2H), 7,69 - 7,59 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 340,1 [M+H]⁺.

I-65

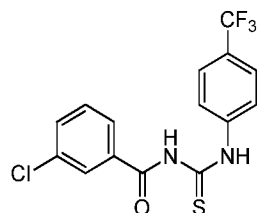


Стадия 1: 3-Хлорбензоилхлорид



[00229] К раствору 3-хлорбензойной кислоты (1 г, 6,39 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли (COCl)₂ (972,82 мг, 7,66 ммоль, 670,91 мкл, 1,2 экв.) и ДМФА (466,86 мг, 6,39 г), ммоль, 491,43 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, *R_f* = 0,72, в MeOH) показала, что исходный материал израсходован, и образовалось одно большое новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-хлорбензоилхлорида (1,1 г, неочищенный) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

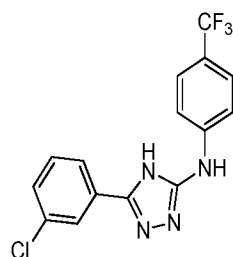
Стадия 2: 3-Хлор-*N*-[4-(трифторметил)фенил]карбамотионил]бензамид



[00230] К раствору аммиака и тиоциановой кислоты (566,92 мг, 7,45 ммоль, 566,92 мкл, 1,5 экв.) в

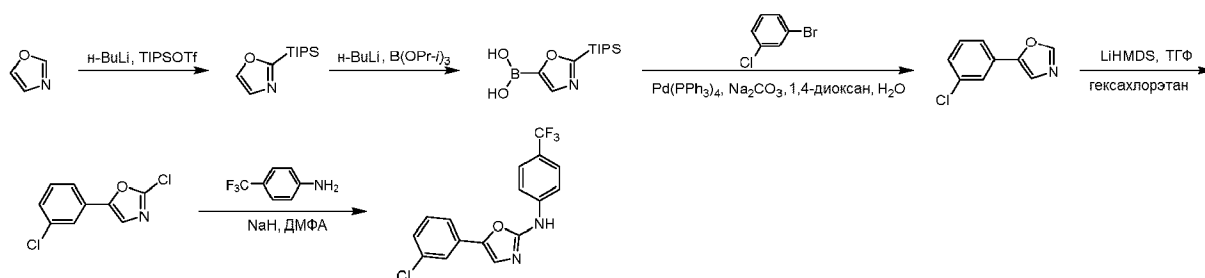
аcetone (20 мл) добавляли одной порцией 3-хлорбензоилхлорид (1,04 г, 5,96 ммоль, 761,13 мкл, 1,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до 15 °С, медленно добавляли 4-(трифторметил)анилин (800 мг, 4,97 ммоль, 615,38 мкл, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 г) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,28) с получением 3-хлор-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]карбамотионил]бензамида (1 г, 2,65 ммоль, выход 53,3%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,70 (широкий с, 1H), 9,06 (широкий с, 1H), 7,97–7,87 (м, 3H), 7,79–7,75 (м, 1H), 7,72–7,64 (м, 3H), 7,55–7,49 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 358,9, 360,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(3-Хлорфенил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-4H-1,2,4-триазол-3-амин

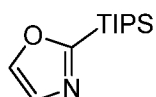


[00231] К раствору 3-хлор-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]карбамотионил]бензамида (300 мг, 794,39 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (35 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (233,92 мг, 3,97 ммоль, 227,11 мкл, 85%, 5 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 ч с ловушкой Дина-Старка. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,32) с получением 5-(3-хлорфенил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-4H-1,2,4-триазол-3-амин (88,39 мг, 260,96 мкмоль, выход 32,8%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,91 (широкий с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97–7,92 (м, 1H), 7,76 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,66–7,52 (м, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 339,0, 341,0 [M+H]⁺.

I-59



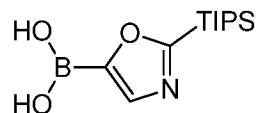
Стадия 1: Триизопропил(оксазол-2-ил)силан



[00232] К раствору оксазола (1 г, 14,48 ммоль, 925,93 мкл, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 6,08 мл, 1,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -30 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 ч. К смеси добавляли TIPS-OTf (5,02 г, 16,37 ммоль, 4,4 мл, 1,13 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -30 °С в течение 1,5 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0,55) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно крупное новое пятно. Смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали

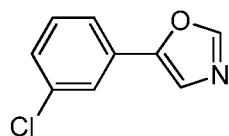
EtOAc (40 мл х 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая триизопропил(оксазол-2-ил)силан (3,8 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,82 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 1,46–1,40 (м, 3H), 1,14 (д, $J = 7,2$ Гц, 18H).

Стадия 2: (2-Триизопропилсилилоксазол-5-ил)бороновая кислота



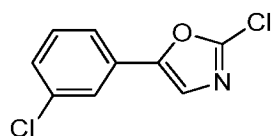
[00233] К раствору триизопропил(оксазол-2-ил)силана (2 г, 8,87 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 М, 4,26 мл, 1,2 экв.) в атмосфере N_2 при -30°C . Смесь перемешивали при -30°C в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. Добавляли триизопропилборат (2,00 г, 10,65 ммоль, 2,45 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при -30°C в атмосфере N_2 в течении 1 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,05$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно пятно. Смесь гасили водой (20 мл), подкисляли водным раствором HCl (1 М) до pH 2 и экстрагировали EtOAc (50 мл х 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-триизопропилсилилоксазол-5-ил)бороновой кислоты (2,4 г, неочищенная) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,54 (широкий с, 1H), 8,42 (широкий с, 1H), 7,68 (с, 1H), 1,37–1,32 (м, 3H), 0,99–0,97 (м, 18H).

Стадия 3: 5-(3-Хлорфенил)оксазол



[00234] Смесь (2-триизопропилсилилоксазол-5-ил)бороновой кислоты (2,4 г, 8,91 ммоль, 1 экв.), 1-бром-3-хлорбензола (2 г, 10,45 ммоль, 1,23 мл, 1,17 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (500 мг, 432,69 мкмоль, 4,85 экв.) и Na_2CO_3 (3 г, 28,30 ммоль, 3,18 экв.) в 1,4-диоксане (60 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 1 часа. ТСХ (PE/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,40$) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл х 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: PE/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,40$) с получением 5-(3-хлорфенил)оксазола (1 г, 5,21 ммоль, выход 58,4%, чистота 93,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40–7,32 (м, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 180,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

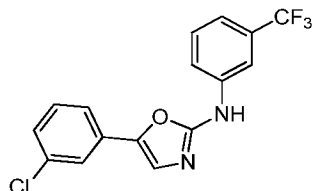
Стадия 4: 2-Хлор-5-(3-хлорфенил)оксазол



[00235] К раствору 5-(3-хлорфенил)оксазола (1 г, 5,21 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 6,25 мл, 1,2 экв.) в атмосфере N_2 при -70°C . Смесь перемешивали при -70°C в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. Добавляли раствор гексахлорэтана (1,40 г, 5,92 ммоль, 1,14 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2 при -70°C . Смесь перемешивали при -70°C в атмосфере N_2 в течении 0,5 часа и затем при 20°C в течение 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,60$) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакцию гасили H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл х 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 ,

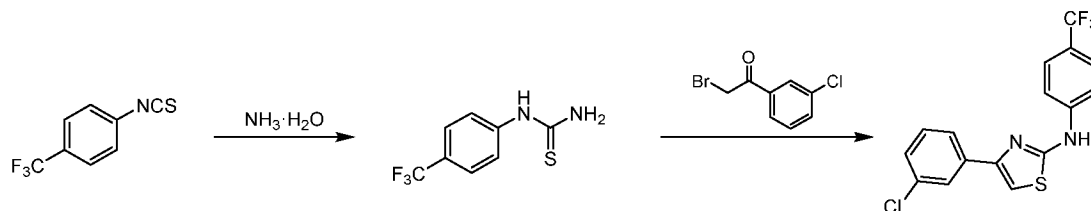
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 30/1, ТСХ: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0,60) с получением 2-хлор-5-(3-хлорфенил)оксазола (430 мг, 2,01 ммоль, выход 38,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,60 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,32 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 213,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 5-(3-Хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин

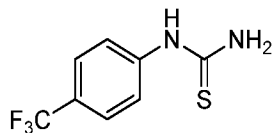


[00236] К раствору 3-(трифторметил)анилина (45,16 мг, 280,31 мкмоль, 35,01 мкл, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (19,96 мг, 498,95 мкмоль, чистота 60%, 1,78 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Добавляли 2-хлор-5-(3-хлорфенил)оксазол (60 мг, 280,31 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,35) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 5-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амина (17,92 мг, 52,91 мкмоль, выход 18,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,99 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,8 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 339,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-21



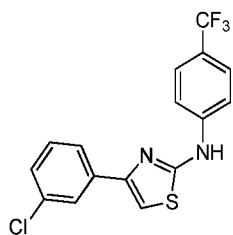
Стадия 1: [4-(Трифторметил)фенил]тиомочевина



[00237] К раствору 1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензола (630 мг, 3,10 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (582,20 мг, 4,65 ммоль, 639,78 мкл, 28%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,08) показала, что исходный материал был израсходован, было обнаружено одно крупное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли PE/EA (10/1, 50 мл) и перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. Суспензию фильтровали, промывали PE (2 × 10 мл). Твердое вещество собирали, сушили с получением [4-(трифторметил)фенил]тиомочевины (500 мг, 2,16 ммоль, выход 69,5%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,58 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,64 (д, J = 8,6 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 221,0

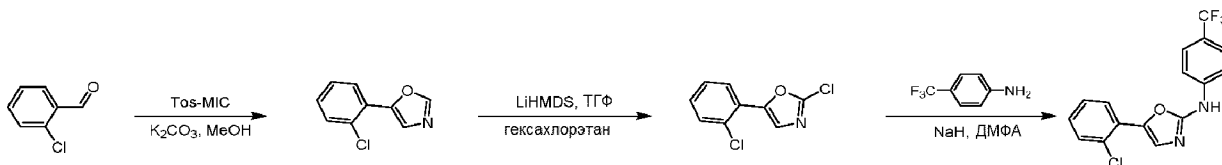
$[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-(3-Хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

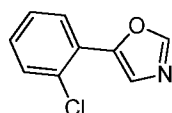


[00238] Смесь [4-(трифторметил)фенил]тиомочевины (100 мг, 431,40 мкмоль, 1 экв.), KF (25,06 мг, 431,40 мкмоль, 10,11 мкл, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (100,73 мг, 431,40 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 65%-95%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (131,72 мг, 371,28 мкмоль, 86,0% выход, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,95-7,92 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,31 (дд, J=1,1, 8,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 355,0, 357,0 $[M+H]^+$.

I-62

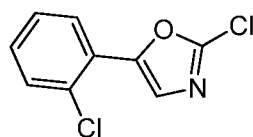


Стадия 1: 5-(2-Хлорфенил)оксазол



[00239] Смесь 2-хлорбензальдегида (5 г, 35,57 ммоль, 4,00 мл, 1 экв.), Tos-MIC (7,64 г, 39,13 ммоль, 1,1 экв.) и K₂CO₃ (4,92 г, 35,57 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0,25) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 8/1, ТСХ: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0,25) с получением 5-(2-хлорфенил)оксазола (5,2 г, 28,95 ммоль, выход 81,4%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,98 (с, 1H), 7,83 (дд, J = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,49 (дд, J = 1,0, 8,1 Гц, 1H), 7,37 (дт, J = 1,1, 7,6 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 180,0 $[M+H]^+$.

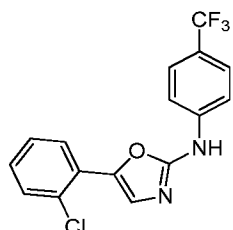
Стадия 2: 2-Хлор-5-(2-хлорфенил)оксазол



[00240] К раствору 5-(3-хлорфенил)оксазола (1 г, 5,57 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 7 мл, 1,26 экв.) в атмосфере N₂ при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 ч. По каплям добавляли раствор гексахлорэтана (1,45 г, 6,12 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N₂ при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 часа и затем при 20

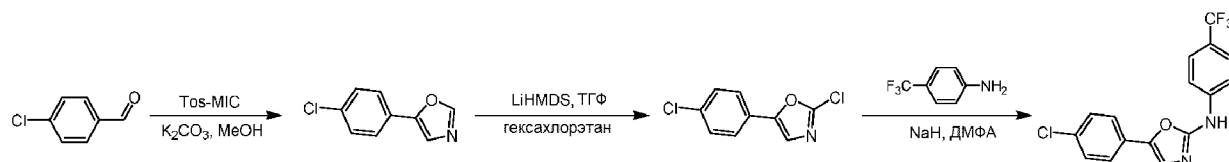
°С в течение 1 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,5) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали ЕtОAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,50) с получением 2-хлор-5-(2-хлорфенил)оксазола (900 мг, 4,2 ммоль, выход 75,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,74 (дд, J = 1,3, 7,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 213,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 5-(2-Хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин

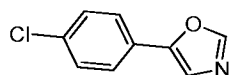


[00241] К раствору 4-(трифторметил)анилина (120 мг, 744,77 мкмоль, 92,31 мкл, 1,06 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (45 мг, 1,13 ммоль, чистота 60%, 1,61 экв.) порциями при 20 °С. Смесь перемешивали при 20°С в течение 0,5 часа. Добавляли 2-хлор-5-(2-хлорфенил)оксазол (150 мг, 700,78 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,33) показала, что исходный материал полностью израсходован. Смесь гасили водой (5 мл), перемешивали при 20 °С в течение 10 минут и фильтровали. К твердому веществу добавляли MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 20 °С и фильтровали. Твердое вещество промывали MeOH (10 мл) с получением остатка, который растворяли в MeCN (5 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, получая 5-(2-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (33,50 мг, 98,90 мкмоль, выход 14,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,90 (широкий с, 1H), 7,85 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,76-7,65 (м, 4H), 7,60 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 339,0 $[M+H]^+$.

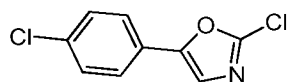
I-66



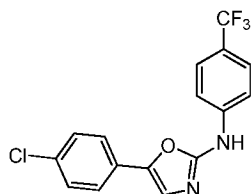
Стадия 1: 5-(4-Хлорфенил)оксазол



[00242] К перемешиваемому раствору 4-хлорбензальдегида (2 г, 14,23 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Tos-MIC (3,06 г, 15,65 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (2,36 г, 17,07 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,50) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH. Остаток добавляли к воде (150 мл) и экстрагировали ЕtОAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,50) с получением 5-(4-хлорфенил)оксазола (1,8 г, 10,02 ммоль, выход 70,4%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,95-7,90 (м, 1H), 7,63-0,57 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 180,0, 182,0 $[M+H]^+$.

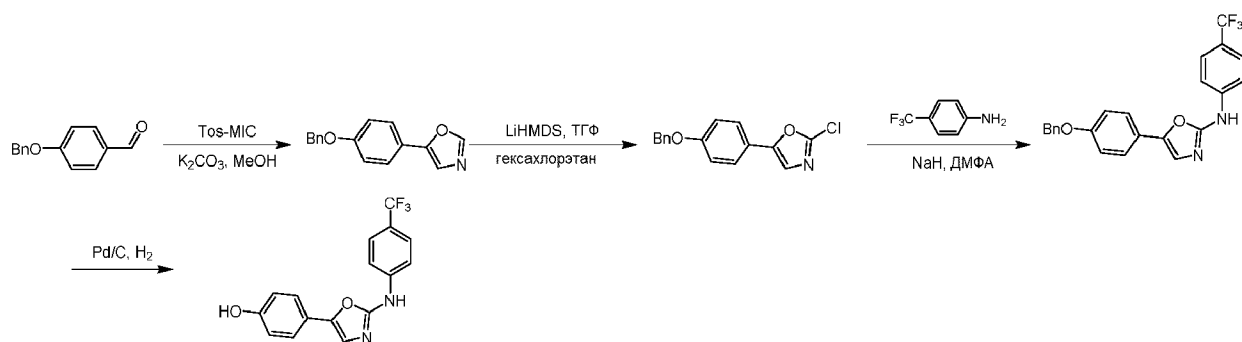
Стадия 2: 2-Хлор-5-(4-хлорфенил)оксазол

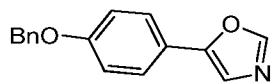
[00243] К раствору 5-(4-хлорфенил)оксазола (0,9 г, 5,01 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 6,01 мл, 1,2 экв.) в атмосфере N₂ при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 ч. Добавляли гексахлорэтан (1,30 г, 5,51 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N₂ при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 часа и затем при 20 °С в течение 1,5 ч. ТСХ (РЕ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,65) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно новое пятно. Смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали ЕтОАс (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (РЕ/ЕтОАс = 3/1, ТСХ: РЕ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,65) с получением 2-хлор-5-(4-хлорфенил)оксазола (900 мг, 4,18 ммоль, выход 83,3%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,57-7,51 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,29 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 214,0, 216,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-[2-Гидроксиэтил(метил)амино]этил 2-(1H-индол-3-карбонил)тиазол-4-карбоксилат

[00244] К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(4-хлорфенил)оксазола (300 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaNH (139,17 мг, 3,48 ммоль, чистота 60%, 2,5 экв.) при 20 °С. Затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. К вышеуказанной смеси добавляли 4-(трифторметил)анилин (448,49 мг, 2,78 ммоль, 344,99 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. ТСХ (РЕ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,50) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и отфильтрованную лепешку добавляли к MeOH (5 мл). Суспензию перемешивали при 20 °С в течение 15 мин, затем фильтровали. Отфильтрованный осадок концентрировали с получением 5-(4-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (268,87 мг, 793,80 мкмоль, выход 57,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества, который лиофилизировали для доставки без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,86 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,68 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,52 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 339,0, 341,0 [M+H]⁺.

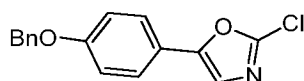
I-67

Стадия 1: 5-(4-Бензилоксифенил)оксазол



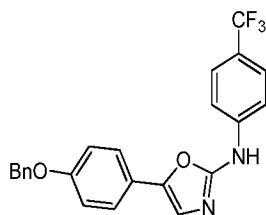
[00245] К раствору 4-бензилоксибензальдегида (0,5 г, 2,36 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Tos-MIC (505,94 мг, 2,59 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (390,71 мг, 2,83 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,14) с получением 5-(4-бензилоксифенил)оксазола (510 мг, 2,03 ммоль, выход 86,1%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,88 (с, 1H), 7,62–7,58 (м, 2H), 7,47–7,33 (м, 5H), 7,24 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,12 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 252,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-(4-Бензилоксифенил)-2-хлороксазол



[00246] К раствору 5-(4-бензилоксифенил)оксазола (510 мг, 2,03 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли LiHMDS (1 М, 2,44 мл, 1,2 экв.) при -70 °C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 минут добавляли раствор гексахлорэтана (528,54 мг, 2,23 ммоль, 252,89 мкл, 1,1 экв.) в ТГФ (3 мл). После прибавления, смесь перемешивали при 15 °C в течение 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,68) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,68) с получением 5-(4-бензилоксифенил)-2-хлороксазола (500 мг, 1,75 ммоль, выход 86,2%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,53 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,48–7,33 (м, 5H), 7,18–7,15 (м, 1H), 7,03 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 5,14–5,09 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 327,0 $[M+H+MeCN]^+$.

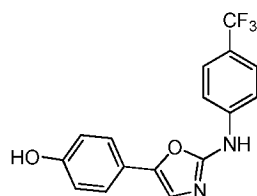
Стадия 3: 5-(4-Бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин



[00247] К раствору 4-(трифторметил)анилина (310,15 мг, 1,92 ммоль, 238,58 мкл, 1,1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaNH (139,98 мг, 3,50 ммоль, чистота 60%, 2 экв.). После перемешивания в течение 5 минут добавляли 5-(4-бензилоксифенил)-2-хлороксазол (500 мг, 1,75 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °C в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(4-бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (600 мг, 1,33 ммоль, выход 76,0%, чистота 91,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,79 (широкий с, 1H), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,70–7,64 (м,

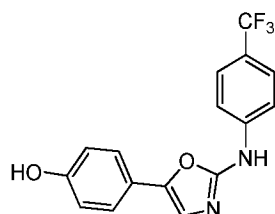
2H), 7,55 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,47-7,33 (м, 6H), 7,10 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 5,14 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 411,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 4-[2-[4-(Трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенол



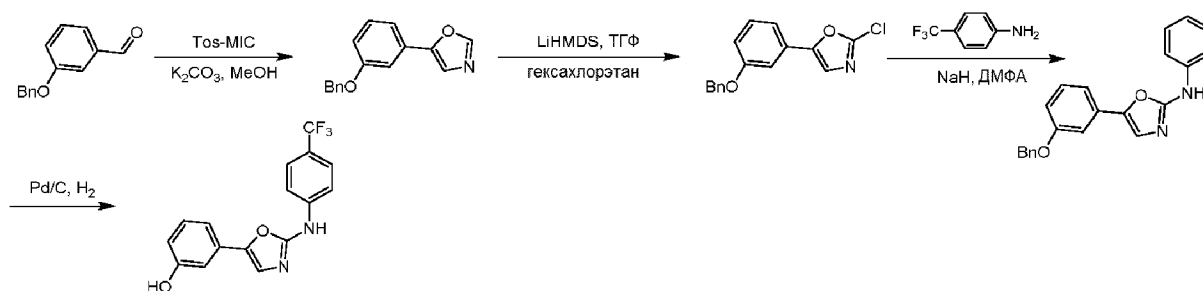
[00248] К раствору 5-(4-бензилоксифенил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (300 мг, 665,22 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (30 мл) добавляли Pd/C (300 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (30 фунт/кв.дюйм) при 15 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением 4-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (150 мг, 444,94 мкмоль, выход 66,8%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,83 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 321,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 4-[2-[4-(Трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенол

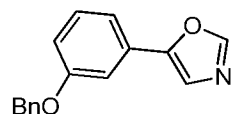


[00249] 120 мг 4-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (120 мг, 355,95 мкмоль, 1 экв.) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (18,92 мг, 59,08 мкмоль, выход 16,6%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,70 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,87-6,78 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 321,0 $[M+H]^+$.

I-68



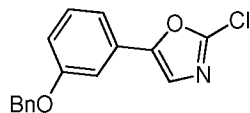
Стадия 1: 5-(3-Бензилоксифенил)оксазол



[00250] Смесь 3-бензилоксибензальдегида (5 г, 23,56 ммоль, 1 экв.), Tos-MIC (5,06 г, 25,91 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (3,91 г, 28,27 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,25$) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь

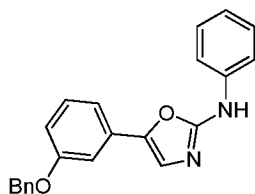
разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,25) с получением 5-(3-бензилоксифенил)оксазола (5 г, 19,90 ммоль, выход 84,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,92 (с, 1H), 7,50–7,45 (м, 2H), 7,44–7,40 (м, 2H), 7,39–7,33 (м, 3H), 7,31–7,27 (м м, 2H), 6,98 (дд, J=1,2, 7,1 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 252,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-(3-Бензилоксифенил)-2-хлороксазол



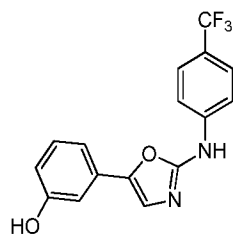
[00251] К раствору 5-(3-бензилоксифенил)оксазола (2 г, 7,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 10 мл, 1,26 экв.) в атмосфере N₂ при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 ч. По каплям добавляли раствор гексахлорэтана (2,1 г, 8,87 ммоль, 1,11 экв.) в ТГФ (10 мл) в атмосфере N₂ при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 часа и затем при 20 °С в течение 1 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,50) с получением 5-(3-бензилоксифенил)-2-хлороксазола (2 г, 7,00 ммоль, выход 87,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,49–7,43 (м, 2H), 7,43–7,38 (м, 2H), 7,37–7,31 (м, 2H), 7,27–7,26 (м, 1H), 7,23–7,17 (м, 2H), 7,01–6,94 (м, 1H), 5,11 (с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 286,0, 288,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(3-Бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин



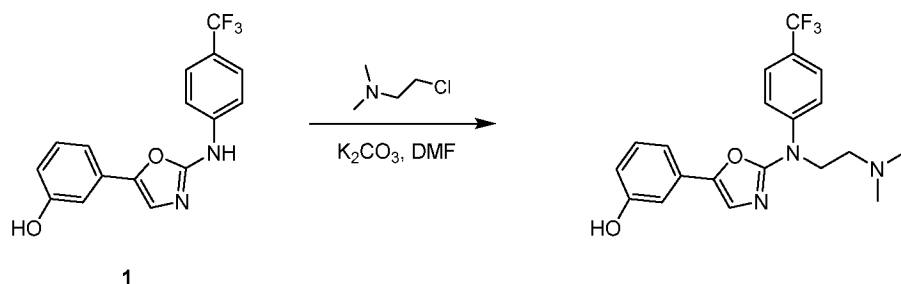
[00252] К раствору 4-(трифторметил)анилина (565 мг, 3,51 ммоль, 434,62 мкл, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaNH (210 мг, 5,25 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.) порциями при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Добавляли 5-(3-бензилоксифенил)-2-хлороксазол (1 г, 3,50 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) показала, что исходный материал полностью израсходован. Смесь гасили водой (50 мл), перемешивали при 20 °С в течение 10 минут и фильтровали. К твердому веществу добавляли MeOH (50 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 20 °С и фильтровали. Твердое вещество промывали MeOH (30 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 5-(3-бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (960 мг, 2,34 ммоль, выход 66,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,62 (д, J = 4,2 Гц, 4H), 7,55 (с, 1H), 7,49–7,39 (м, 4H), 7,38–7,30 (м, 2H), 7,26 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 3,9 Гц, 3H), 6,96–6,88 (м, 1H), 5,12 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 5,09–5,08 (м, 1H).

Стадия 4: 3-[2-[4-(Трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенол

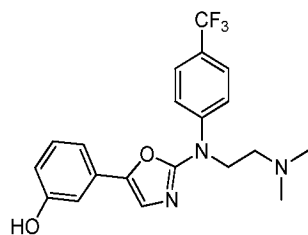


[00253] Смесь 5-(3-бензилоксифенил)-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (680 мг, 1,66 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (500 мг, чистота 10%) в EtOAc (50 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм) при 20 °C в течение 3 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0,21) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (400 мг, 1,17 ммоль, выход 70,7%, чистота 93,8%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,72 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,24–7,18 (м, 2H), 7,09 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,73–6,68 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 321,0 [M+H]⁺. 150 мг вышеуказанного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Ximate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (120 мг, 374,69 мкмоль, выход 85,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,68 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,23 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,70 (дд, *J* = 1,8, 8,1 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 321,0 [M+H]⁺.

I-69



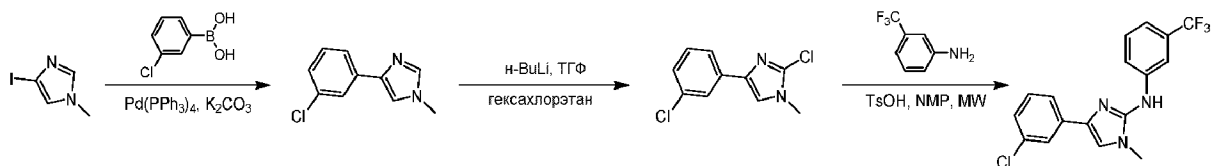
Стадия 1: 3-[2-[*N*-[2-(Диметиламино)этил]-4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенол



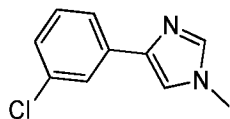
[00254] Смесь 3-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (150 мг, 439,32 мкмоль, 1 экв.), 2-хлор-*N,N*-диметиламина (60 мг, 416,54 мкмоль, 9,48е-1 экв., HCl), K₂CO₃ (182,15 мг, 1,32 ммоль, 3 экв.) и NaI (18,76 мг, 125,16 мкмоль, 2,85е-1 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 31%-51%, 10 мин). Желаемую фракцию подщелачивали водным раствором NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 3-

[2-[*N*-[2-(диметиламино)этил]-4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (17,04 мг, 43,54 мкмоль, выход 9,9%, чистота 100,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,77–7,72 (м, 2H), 7,70–7,64 (м, 2H), 7,20–7,16 (м, 2H), 7,00 (т.д., $J = 1,1, 7,9$ Гц, 1H), 6,94–6,90 (м, 1H), 6,68 (ддд, $J = 0,8, 2,4, 8,2$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,67 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,32 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 392,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-70

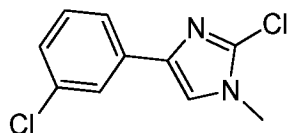


Стадия 1: 4-(3-Хлорфенил)-1-метилимидазол



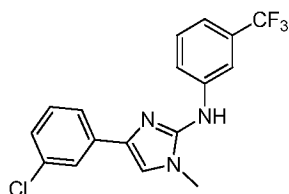
[00255] Смесь 4-йод-1-метилимидазола (750 мг, 3,61 ммоль, 1 экв.), (3-хлорфенил)бороновой кислоты (600 мг, 3,84 ммоль, 1,06 экв.), Cs_2CO_3 (3,52 г, 10,82 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250 мг, 341,67 мкмоль, 9,48 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °C в течение 3 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,14$) показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 10/1 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,14$) с получением 4-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (500 мг, 2,28 ммоль, выход 63,1%, чистота 87,7%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,76 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,32–7,28 (м, 1H), 7,23–7,17 (м, 2H), 3,75 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 193,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-Хлор-4-(3-хлорфенил)-1-метилимидазол



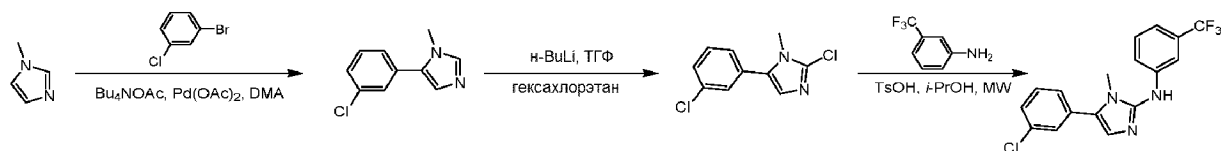
[00256] К раствору 4-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (400 мг, 1,82 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 728,39 мкл, 1 экв.) в атмосфере N_2 при -78 °C. Смесь перемешивали при -78 °C в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. Добавляли раствор гексахлорэтана (431,09 мг, 1,82 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при -78 °C в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$) показала, что было израсходовано около 80% исходного материала. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 8/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$) с получением 2-хлор-4-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (168 мг, 739,80 мкмоль, выход 40,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,67 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 227,0, 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)-1-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]имидазол-2-амин

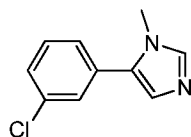


[00257] Смесь 2-хлор-4-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (168 мг, 739,79 мкмоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)анилина (500 мг, 3,10 ммоль, 387,60 мкл, 4,19 экв.) и TsOH·H₂O (400 мг, 2,10 ммоль, 2,84 экв.) в NMP (4 мл) герметизировали и облучали в микроволновке (2 бар) при 200 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли H₂O (15 мл), подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN], V%: 55–70 %, 14 мин) и лиофилизировали с получением 4-(3-хлорфенил)-1-метил-N-[3-(трифторметил)фенил]имидазол-2-амин (25,65 мг, 69,52 мкмоль, выход 9,4%, чистота 95,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,72 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,31 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J = 1,1, 7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 352,0 [M+H]⁺.

I-71

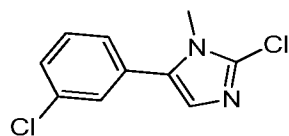


Стадия 1: 5-(3-Хлорфенил)-1-метилимидазол



[00258] Смесь 1-бром-3-хлорбензола (2,62 г, 13,70 ммоль, 1,61 мл, 1,5 экв.), 1-метилимидазола (750 мг, 9,13 ммоль, 728,16 мкл, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (100,00 мг, 445,42 мкмоль, 4,88e-2 экв.) и ацетата тетрабутиламмония (5,51 г, 18,27 ммоль, 5,56 мл, 2 экв.) в DMA (50 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 115 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 10/1 до 2/3, ТСХ: PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,50) с получением 5-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (600 мг, 3,07 ммоль, выход 33,6%, чистота 98,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,54 (с, 1H), 7,42–7,33 (м, 3H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,69 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 193,0 [M+H]⁺.

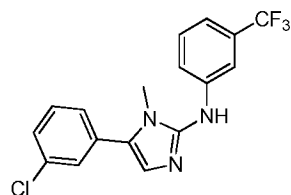
Стадия 2: 2-Хлор-5-(3-хлорфенил)-1-метилимидазол



[00259] К раствору 5-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (550 мг, 2,81 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М, 1,12 мл, 1 экв.) в атмосфере N₂ при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в атмосфере N₂ в течении 0,5 ч. Добавляли раствор гексахлорэтана (665,75 мг, 2,81 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5

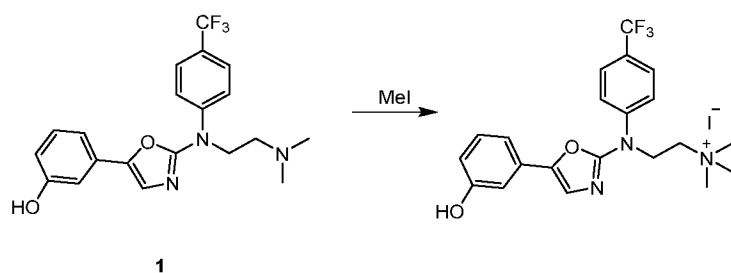
мл). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. ТСХ ($\text{PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,37$) показала, что было израсходовано около 80% исходного материала. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от $\text{PE/EtOAc} = 100/1$ до $8/1$, ТСХ: $\text{PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,37$) с получением 2-хлор-5-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (600 мг, 2,64 ммоль, выход 94,0%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,41–7,38 (м, 2H), 7,37–7,36 (м, 1H), 7,25 (ддд, $J = 1,7, 2,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,60 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 227,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-(3-Хлорфенил)-1-метил-N-[3-(трифторметил)фенил]имидазол-2-амин

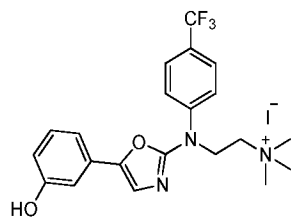


[00260] Смесь 2-хлор-5-(3-хлорфенил)-1-метилимидазола (100 мг, 440,35 мкмоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)анилина (300 мг, 1,86 ммоль, 232,56 мкмоль, 4,23 экв.) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250 мг, 1,31 ммоль, 2,98 экв.) в NMP (3 мл) герметизировали и облучали в микроволновке (2 бар) при $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл) и промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ ($\text{PE/EtOAc} = 1/1$, $R_f = 0,66$) с получением 5-(3-хлорфенил)-1-метил-N-[3-(трифторметил)фенил]-имидазол-2-амина (17,11 мг, 48,64 мкмоль, выход 11,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,53 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,48–7,40 (м, 5H), 7,38–7,34 (м, 1H), 7,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,58 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 352,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-72



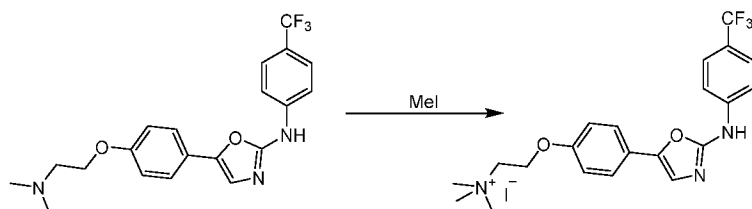
3-[2-[4-Трифторметил)-N-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этил]анилино]оксазол-5-ил]фенол



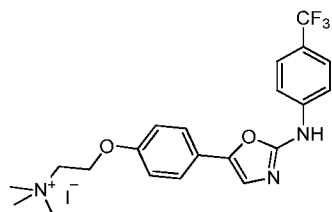
[00261] К раствору 3-[2-[N-[2-(диметиламино)этил]-4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (18 мг, 45,99 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (34,20 мг, 240,95 мкмоль, 15 мкл, 5,24 экв.) при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали с

получением 3-[2-[4-(трифторметил)-*N*-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этил]анилино]оксазол-5-ил]фенола (18,70 мг, 35,06 мкмоль, выход 76,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,61 (с, 1H), 7,85 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,22 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,69 (дд, $J = 1,7, 8,1$ Гц, 1H), 4,53 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,71 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,19 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 406,1 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-73

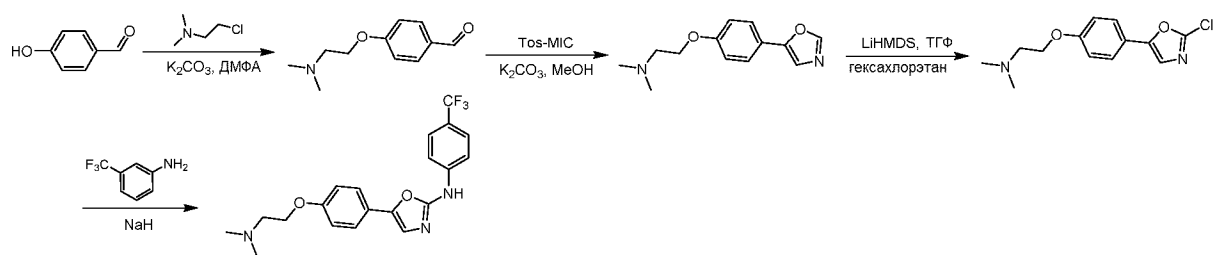


Стадия 1: *N*-[4-(трифторметил)фенил]-5-[4-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этоксип-фенил]оксазол-2-амин

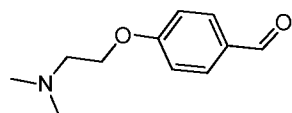


[00262] К раствору 5-[4-[2-(диметиламино)этоксип-фенил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-оксазол-2-амин (30 мг, 73,97 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (209,98 мг, 1,48 ммоль, 92,10 мкл, 20 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в атмосфере N_2 в течении 1 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,13$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. К раствору добавляли воду (5 мл) с последующей лиофилизацией с получением *N*-[4-(трифторметил)фенил]-5-[4-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этоксип-фенил]оксазол-2-амин (30,03 мг, 55,35 мкмоль, выход 74,8%, чистота 98,3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 4,50 (широкий с, 2H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,18 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 406,5 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-74



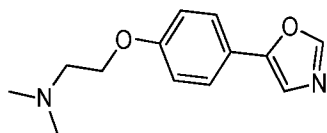
Стадия 1: 4-[2-(Диметиламино)этоксип-бензальдегид



[00263] К раствору 4-гидроксibenзальдегида (190,00 мг, 1,56 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,53 г, 7,78 ммоль, 5 экв.) и 2-хлор-*N,N*-диметил-этанамин (1,12 г, 7,78 ммоль, 5 экв., HCl). Смесь перемешивали при 15 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном

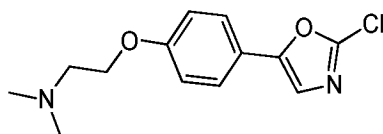
давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 0/1, ТСХ: EtOAc, R_f = 0,10) с получением 4-[2-(диметиламино)этокси]-бензальдегида (240 мг, 1,18 ммоль, выход 75,8%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,93-9,85 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,03 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,15 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 181,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N,N*-диметил-2-(4-оксазол-5-илфенокси)этанамин



[00264] К раствору 4-[2-(диметиламино)этокси]бензальдегида (240 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Tos-Mic (276,43 мг, 1,42 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (228,30 мг, 1,65 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, к которому добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,14) с получением *N,N*-диметил-2-(4-оксазол-5-илфенокси)этанамин (250 мг, 1,08 ммоль, выход 91,2%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,88 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,17-4,11 (м, 2H), 2,81 (широкий с, 2H), 2,40 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

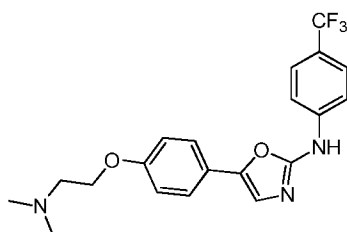
Стадия 3: 2-[4-(2-Хлороксазол-5-ил)фенокси]-*N,N*-диметилэтанамин



[00265] К раствору *N,N*-диметил-2-(4-оксазол-5-илфенокси)этанамин (250 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (7 мл) добавляли LiHMDS (1 M, 1,40 мл, 1,3 экв.) при -70 °C. После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли раствор 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтана (305,76 мг, 1,29 ммоль, 146,30 мкл, 1,2 экв.) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, к которому добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-(2-хлороксазол-5-ил)фенокси]-*N,N*-диметилэтанамин (200 мг, 487,40 мкмоль, выход 45,2%, чистота 65,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00266] ЭС-ЖХМС m/z 266,9, 268,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

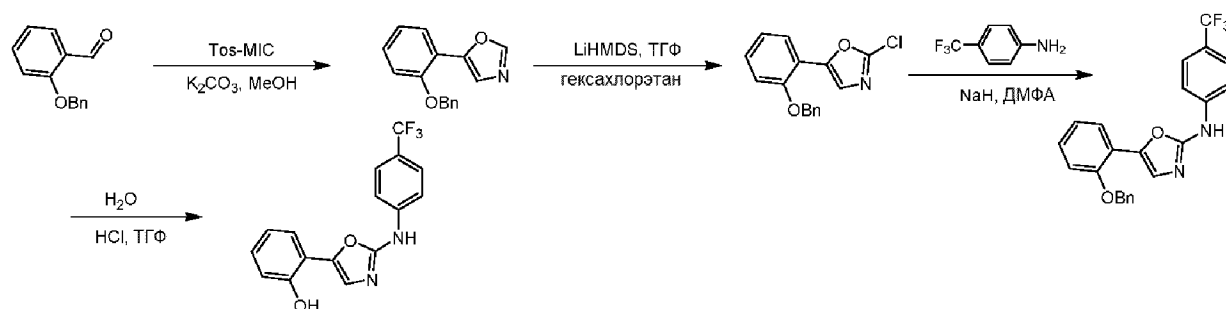
Стадия 4: 5-[4-[2-(Диметиламино)этокси]фенил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин



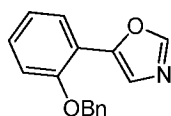
[00267] К раствору 4-(трифторметил)анилина (86,38 мг, 536,14 мкмоль, 66,45 мкл, 1,1 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли NaH (38,99 мг, 974,79 мкмоль, 60%, 2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин

добавляли 2-[4-(2-хлороксазол-5-ил)фенокси]-*N,N*-диметилэтанамин (200 мг, 487,40 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 5-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (60 мг, 147,94 мкмоль, выход 30,3%, чистота 96,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,72 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,64–7,54 (м, 4H), 7,15 (с, 1H), 7,02 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,15 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,81 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,37 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 392,0 [M+H]⁺.

I-75

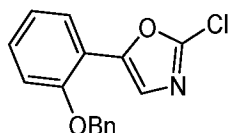


Стадия 1: 5-(2-Бензилоксифенил)оксазол



[00268] К раствору 2-бензилоксибензальдегида (5 г, 23,56 ммоль, 1 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли Tos-MIC (5,06 г, 25,91 ммоль, 1,1 экв.) и K₂CO₃ (3,91 г, 28,27 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,14) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, к которому добавляли воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,14) с получением 5-(2-бензилоксифенил)оксазола (4,9 г, 19,36 ммоль, выход 82,2%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,87 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,58–7,21 (м, 7H), 7,11–7,00 (м, 2H), 5,18 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H).

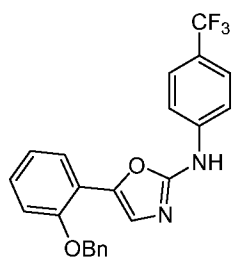
Стадия 2: 5-(2-Бензилоксифенил)-2-хлороксазол



[00269] К раствору 5-(2-бензилоксифенил)оксазола (2 г, 7,96 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 10,35 мл, 1,3 экв.) в атмосфере N₂ при -70 °С. После перемешивания в течение 30 мин добавляли раствор гексахлорэтана (2,64 г, 11,14 ммоль, 1,26 мл, 1,4 экв.) в ТГФ (10 мл). После прибавления, смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,68) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили

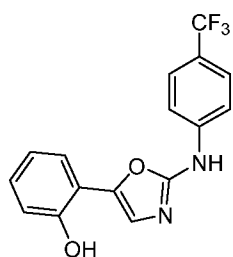
добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,68) с получением 5-(2-бензилоксифенил)-2-хлороксазола (2,1 г, 7,32 ммоль, выход 91,9%, чистота 99,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,68 (дд, J = 1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,50–7,46 (м, 2H), 7,45–7,29 (м, 5H), 7,19 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,06 (дт, J = 1,0, 7,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 286,0, 288,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-(2-Бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин



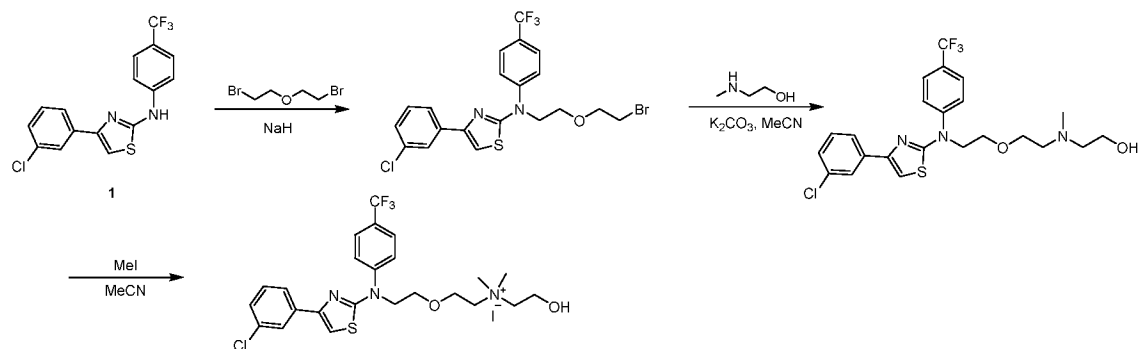
[00270] Смесь 5-(2-бензилоксифенил)-2-хлороксазола (400 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.), 4-(трифторметил)анилина (247,13 мг, 1,53 ммоль, 190,10 мкл, 1,1 экв.), NaH (111,54 мг, 2,79 ммоль, 60%, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который обрабатывали смесью PE/EtOAc (4/1, 50 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Суспензию фильтровали, промывали PE (2×10 мл) с получением 5-(2-бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (150 мг, 365,51 мкмоль, выход 26,2%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,65 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,44 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,30–7,21 (м, 3H), 7,09–7,04 (м, 1H), 5,27 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 411,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 2-[2-[4-(Трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенол

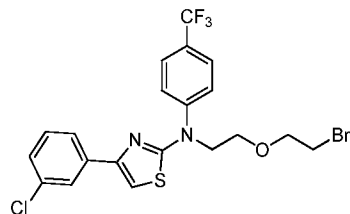


[00271] К раствору 5-(2-бензилоксифенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (140 мг, 341,14 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли *конц.* HCl (12 М, 10 мл, 351,76 экв.) и H₂O (5 мл). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 4 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,41) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,41) с получением 2-[2-[4-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]фенола (17,32 мг, 54,08 мкмоль, выход 15,8%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,72 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,64–7,54 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,13–7,07 (м, 1H), 6,95–6,80 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 320,9 [M+H]⁺.

I-52

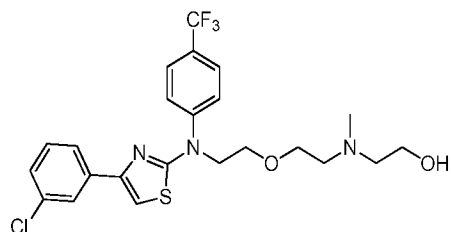


Стадия 1: N-[2-(2-Бромэтокси)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]-тиазол-2-амин



[00272] К раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (100 мг, 281,87 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (13,53 мг, 338,24 мкмоль, 60%, 1,2 экв.) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (130,74 мг, 563,73 мкмоль, 70,67 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 10/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,66) с получением N-[2-(2-бромэтокси)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)-фенил]тиазол-2-амина (80 мг, 158,17 мкмоль, выход 56,1%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,85 (с, 1H), 7,69 (с, 5H), 7,36-7,28 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 4,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 3,93 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,43 (т, J = 6,0 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 506,8 [M]⁺.

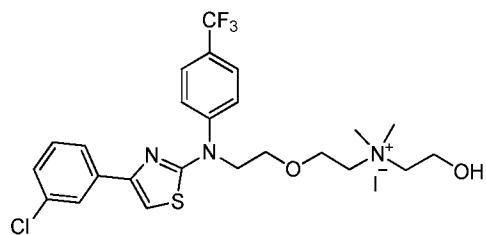
Стадия 2: 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]этокси]-этилметиламино]этанол



[00273] Смесь N-[2-(2-бромэтокси)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]-тиазол-2-амина (80 мг, 158,17 мкмоль, 1 экв.), 2-(метиламино)этанола (59,40 мг, 790,86 мкмоль, 63,53 мкл, 5 экв.), K₂CO₃ (109,30 мг, 790,86 мкмоль, 5 экв.) в MeCN (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]этокси]этилметиламино]этанола (70 мг, 140,01 мкмоль, выход 88,5%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,90-7,87 (м, 1H), 7,80-7,73 (м, 5H), 7,39-

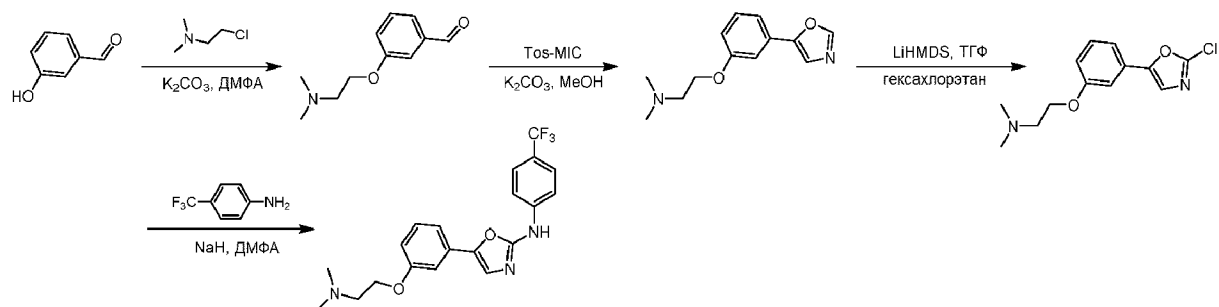
7,33 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,29 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,85 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,59 (дт, $J = 3,5, 5,7$ Гц, 4H), 2,64-2,50 (м, 4H), 2,25 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 500,1 $[M]^+$.

Стадия 3: **2-[BLAH-2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]-этокс]этил]диметилазанил]этанол**

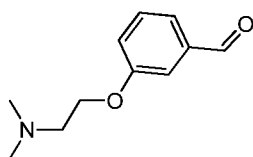


[00274] К раствору 2-[2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]этокс]этилметиламино]этанола (70 мг, 140,01 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (99,36 мг, 700,03 мкмоль, 43,58 мкл, 5 экв.) одной порцией при 20 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, $R_f = 0,00$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. К раствору добавляли воду (10 мл), затем лифилизировали с получением 2-[BLAH-2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(трифторметил)анилино]этокс]этил]-диметилазанил]этанол (21,13 мг, 32,32 мкмоль, выход 23,0%, чистота 98,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,91 (с, 1H), 7,81 (к, $J = 9,0$ Гц, 5H), 7,49 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,40 -7,34 (м, 1H), 5,23 (т, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,28 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,87-3,71 (м, 6H), 3,54 (широкий д, $J = 4,3$ Гц, 2H), 3,37 (широкий с, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,99 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 514,2 $[M-I]^+$.

I-76

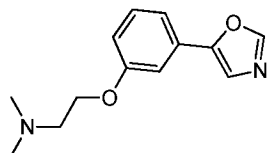


Стадия 1: **3-[2-(Диметиламино)этокс]бензальдегид**



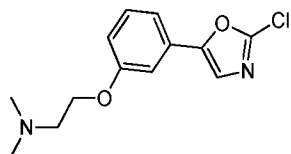
Смесь 3-гидроксibenзальдегида (2 г, 16,38 ммоль, 1 экв.), 2-хлор-N,N-диметилэтанамина (2,80 г, 19,44 ммоль, 1,19 экв., HCl) и K₂CO₃ (12 г, 86,83 ммоль, 5,30 экв.) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,05$) показала, что было израсходовано около 80% исходного материала. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 10/1 до 0/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,05$) с получением 3-[2-(диметиламино)этокс]бензальдегида (2 г, 6,21 ммоль, выход 37,92%, чистота 60,0%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,96 (с, 1H), 7,46–7,44 (м, 1H), 7,43–7,41 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 4,16 (т, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,82 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,39 (с, 6H).

Стадия 2: *N,N*-Диметил-2-(3-оксазол-5-илфенокси)этанамин



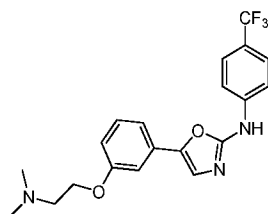
[00275] Смесь 3-[2-(диметиламино)этокс]бензальдегида (2 г, 6,21 ммоль, 1 экв.), TOS-MIC (1,33 г, 6,83 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (1,29 г, 9,31 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 10/1 до 0/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,05) с получением *N,N*-диметил-2-(3-оксазол-5-илфенокси)этанамина (1,1 г, 4,50 ммоль, выход 72,5%, чистота 95,0%) в виде бесцветной смолы. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,24 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 6,97 (ддд, J = 1,2, 2,5, 8,0 Гц, 1H), 4,17 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,37 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 233,0 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-[3-(2-Хлороксазол-5-ил)фенокси]-*N,N*-диметилэтанамин



[00276] К раствору *N,N*-диметил-2-(3-оксазол-5-илфенокси)этанамина (500 мг, 2,04 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли LiHMDS (1 М, 2,47 мл, 1,21 экв.) по каплям в атмосфере N_2 при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. Добавляли раствор перхлорэтана (731,50 мг, 3,09 ммоль, 1,51 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере N_2 при -78°С. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при -78°С в течение 0,5 ч, а затем медленно нагревали до 25°С и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 10/1 до 0/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) с получением 2-[3-(2-хлороксазол-5-ил)фенокси]-*N,N*-диметилэтанамина (330 мг, 1,19 ммоль, выход 58,4%, чистота 96,5%) в виде бесцветной смолы. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,51 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,97 (ддд, J = 1,0, 2,4, 8,3 Гц, 1H), 4,15 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 267,0, 269,0 $[M+H]^+$.

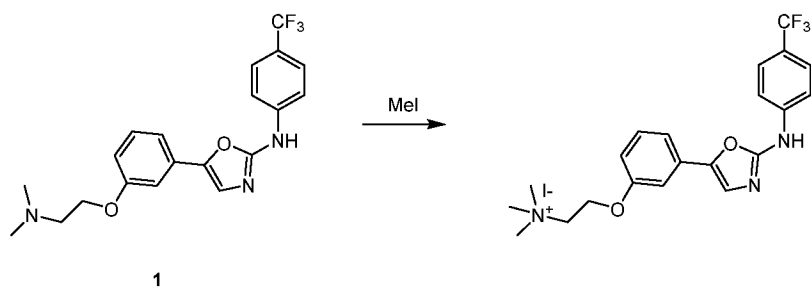
Стадия 4: 5-[3-[2-(Диметиламино)этокс]фенил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин



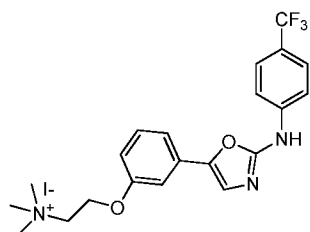
[00277] К раствору 4-(трифторметил)анилина (100 мг, 620,64 мкмоль, 76,92 мкл, 1,14 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaN (35 мг, 875,08 мкмоль, чистота 60%, 1,61 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. Добавляли 2-[3-(2-хлороксазол-5-ил)фенокси]-*N,N*-диметилэтанамин (150 мг, 542,70 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50–80%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 5-[3-[2-(диметиламино)этоксифенил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (45 мг, 114,09 мкмоль, выход 21,0%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,76 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,63 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,39–7,32 (м, 2H), 7,24 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J* = 1,9, 8,2 Гц, 1H), 4,18 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,83 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,40 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 392,2 [M+H]⁺.

I-77

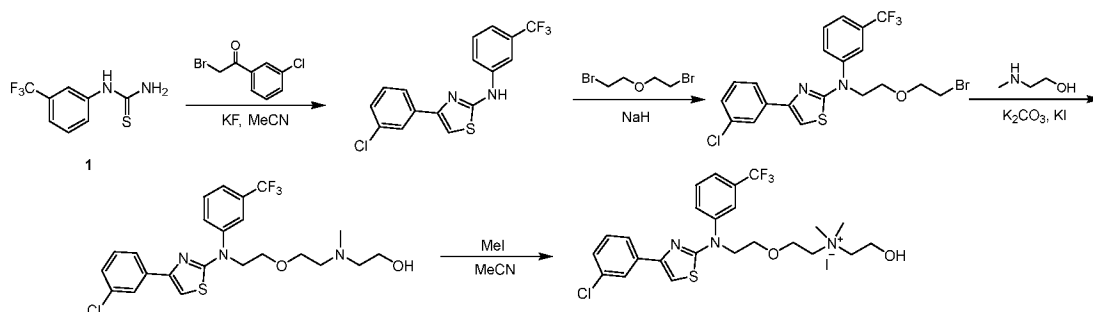


Стадия 1: *N*-[4-(Трифторметил)фенил]-5-[3-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этоксифенил]оксазол-2-амин

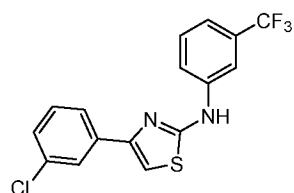


[00278] К раствору 5-[3-[2-(диметиламино)этоксифенил]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]оксазол-2-амин (25 мг, 63,38 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли MeI (45,70 мг, 322,00 мкмоль, 20,05 мкл, 5,08 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали с получением *N*-[4-(трифторметил)фенил]-5-[3-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этоксифенил]оксазол-2-амин (26,41 мг, 47,54 мкмоль, выход 75,0%, чистота 96,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,83 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,45–7,39 (м, 1H), 7,26 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,95 (дд, *J* = 2,0, 8,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,85–3,77 (м, 2H), 3,20 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 406,5 [M-I]⁺.

I-45

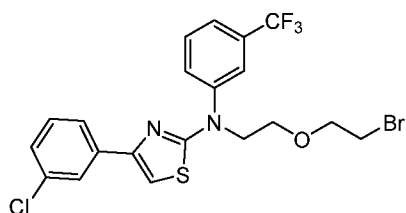


Стадия 1: 4-(3-Хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



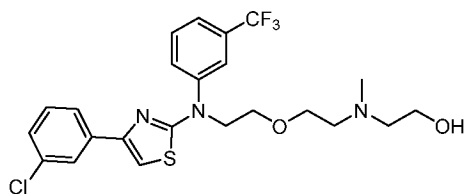
[00279] Смесь [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (705,05 мг, 3,17 ммоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (740,08 мг, 3,17 ммоль, 1 экв.), KF (184,15 мг, 3,17 ммоль, 74,25 мкл, 1 экв.) в MeCN (15 мл) и H₂O (15 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который обрабатывали EtOAc (30 мл) и H₂O (30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,5) с получением 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (0,851 г, 2,36 ммоль, выход 74,5%, чистота 98,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,72 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,97 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (тд, *J* = 1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 354,9, 356,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-[2-(2-Бромэтокс)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-тиазол-2-амин



[00280] К раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 277,64 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли NaN (33,31 мг, 832,92 мкмоль, чистота 60%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут в атмосфере N₂. Добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокс)этан (193,16 мг, 832,92 мкмоль, 104,41 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,8) с получением *N*-[2-(2-бромэтокс)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-тиазол-2-амин (115 мг, 222,37 мкмоль, выход 80,0%, чистота 97,8%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,00 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,82 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 2H), 7,47-7,33 (м, 3H), 4,20 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,79 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,71 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,54-3,49 (м, 2H); ЭС-ЖХМС: *m/z* 503,9, 506,9 [M+H]⁺.

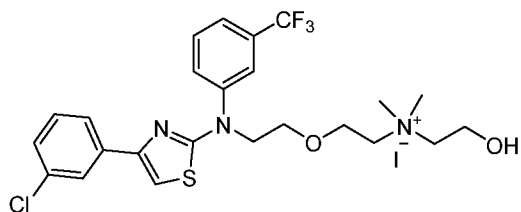
Стадия 3: 2-[2-[N-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокси]-этилметиламино]этанол



[00281] К раствору *N*-[2-(2-бромэтокс)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (114 мг, 220,44 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (215,47 мг, 661,31 мкмоль, 3 экв.), 2-(метиламино)этанол (82,78 мг, 1,10 ммоль, 88,54 мкл, 5 экв.) и NaI (6,61 мг, 44,09 мкмоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 75 °С в течении 12 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,60) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ

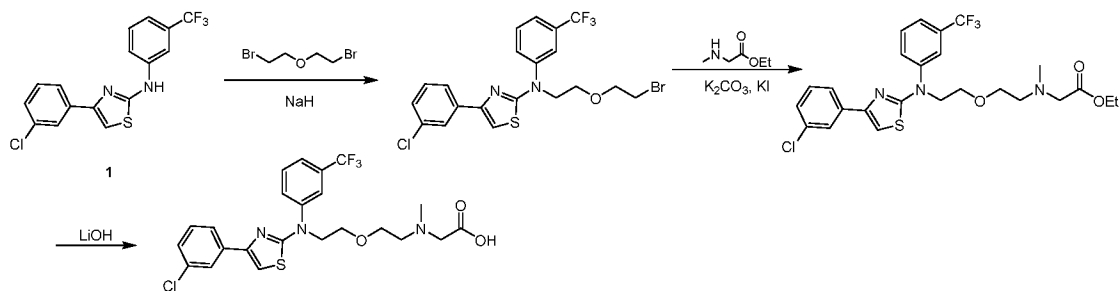
(колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 57%-87%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокси]этилметиламино]этанола (80 мг, 160,01 мкмоль, выход 72,5%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,90–7,84 (м, 2H), 7,80 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,72–7,62 (м, 2H), 7,46–7,38 (м, 2H), 7,37–7,31 (м, 1H), 4,24 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,16 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,71 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,42 (т, *J* = 6,1 Гц, 4H), 2,40 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,33 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 500,1, 503,1 [M+H]⁺

Стадия 4: 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокси]-этил-(2-гидроксиэтил)диметиламмоний

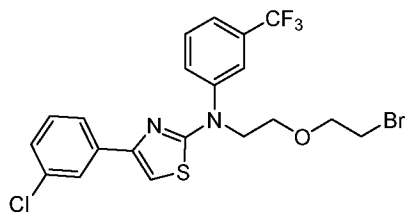


[00282] К раствору 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокси]этилметиламино]этанола (80 мг, 160,01 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (100 мг, 704,52 мкмоль, 43,86 мкл, 4,40 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,32) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который обрабатывали ACN (20 мл), H₂O (30 мл) и лиофилизировали с получением 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокси]этил-(2-гидроксиэтил)диметиламмония (43,19 мг, 67,28 мкмоль, выход 42,0%, чистота 100%, Г) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,91 (д, *J* = 1,5 Гц, 2H), 7,84 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,74 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,71–7,66 (м, 1H), 7,43–7,37 (м, 1H), 7,34–7,30 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,40 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,94–3,87 (м, 4H), 3,66–3,62 (м, 2H), 3,48–3,42 (м, 2H), 3,11 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 514,0, 516,0 [M-I]⁺.

I-39



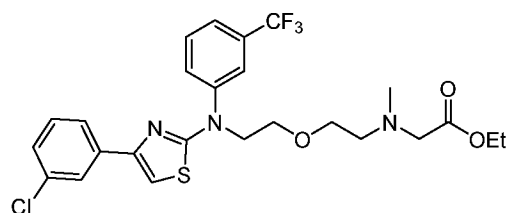
Стадия 1: N-[2-(2-Бромэтокси)этил]-4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-тиазол-2-амин



[00283] К раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (507,61 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (169,10 мг, 4,23 ммоль, 60%, 3 экв.) при 25 °С. После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч и по каплям добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (980,53 мг, 4,23 ммоль, 530,02 мкл, 3 экв.) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали при

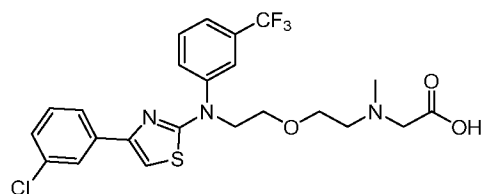
25 °С в течении 12 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,61) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл), экстрагировали ЕtОAc (100 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,61) с получением *N*-[2-(2-бромэтокс)этил]-4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (482 мг, 941,55 мкмоль, выход 66,81%, чистота 98,8%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,91–7,84 (м, 2H), 7,79 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,71–7,62 (м, 2H), 7,40–7,35 (м, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,28 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,93 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,47 (т, J = 5,8 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 504,9, 506,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: Этил 2-[2-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокс]этилметиламино]ацетат



[00284] Смесь *N*-[2-(2-бромэтокс)этил]-4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-тиазол-2-амин (250 мг, 488,36 мкмоль, 1 экв.), этил-2-(метиламино)ацетата (228,84 мг, 1,95 ммоль, 4 экв.), Cs₂CO₃ (477,35 мг, 1,47 ммоль, 3 экв.), NaI (2,20 мг, 14,65 мкмоль, 0,03 экв.) в MeCN (4 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,45) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали ЕtОAc (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,45) с получением этил 2-[2-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокс]этилметиламино]ацетата (220 мг, 401,43 мкмоль, выход 82,2%, чистота 98,9%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,90–7,84 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,71–7,62 (м, 2H), 7,45–7,37 (м, 2H), 7,36–7,31 (м, 1H), 4,16 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,43 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,56 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,11 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 542,1, 544,1 [M+H]⁺.

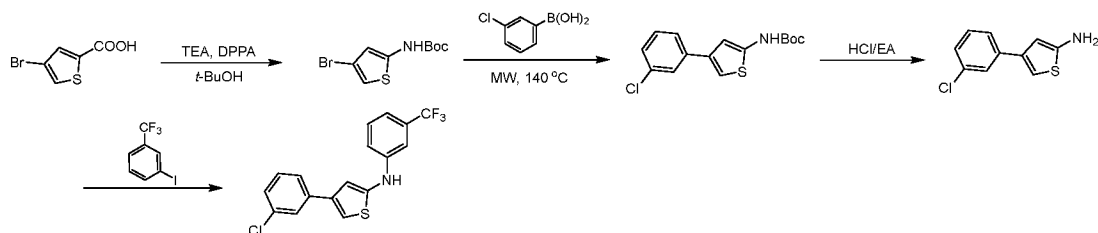
Стадия 3: 2-[2-[*N*-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокс]-этилметиламино]уксусная кислота



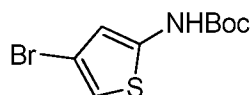
[00285] Смесь Этил 2-[2-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этокс]этилметиламино]ацетата (140 мг, 255,46 мкмоль, 1 экв.), LiOH (18,35 мг, 766,37 мкмоль, 3 экв.) в MeOH (2 мл) и H₂O (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали ЕtОAc (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным

раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 2-[2-[N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этоксигидроксиэтилметиламино]уксусной кислоты (80 мг, 155,65 мкмоль, выход 60,9%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,81 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,37-7,29 (м, 1H), 4,17 (широкий т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,72 (широкий т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,51 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,73 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,32 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 514,0, 516,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-60

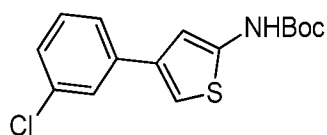


Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-(4-бром-2-тиенил)карбамат



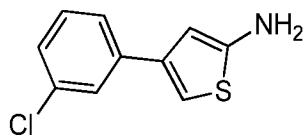
[00286] К раствору 4-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (820 мг, 3,96 ммоль, 1 экв.) в *m*-BuOH (10 мл) добавляли TEA (801,52 мг, 7,92 ммоль, 1,10 экв.) и DPPA (1,42 г, 5,15 ммоль, 1,12 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,55$) с получением *трет*-бутил *N*-(4-бром-2-тиенил)карбамата (720 мг, 2,48 ммоль, выход 62,7%, чистота 96,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 6,77 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 1,51 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 279,9, 281,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *Трет*-бутил *N*-[4-(3-хлорфенил)-2-тиенил]карбамат

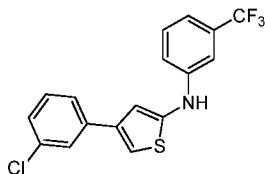


[00287] К раствору *трет*-бутил *N*-(4-бром-2-тиенил)карбамата (620 мг, 2,14 ммоль, 1 экв.) и (3-хлорфенил)бороновой кислоты (334,60 мг, 2,14 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (156,57 мг, 213,97 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (2,09 г, 6,42 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч в микроволновой печи (1 бар). К смеси добавляли воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,41$) с получением

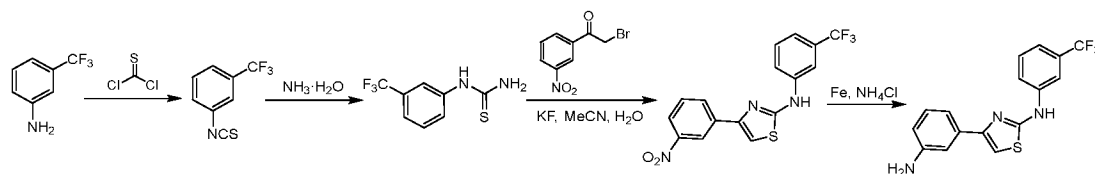
[00288] *трет*-бутил *N*-[4-(3-хлорфенил)-2-тиенил]карбамата (500 мг, 1,45 ммоль, выход 67,8%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,85 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 1,53 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 310,0, 312,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

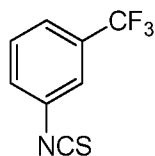
Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)тиофен-2-амин

[00289] Раствор *трет*-бутил *N*-[4-(3-хлорфенил)-2-тиенил]карбамата (500 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл, 4М) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который нейтрализовали добавлением *насыщ. водного* NaHCO₃ (5 мл), к смеси добавляли воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме с получением 4-(3-хлорфенил)тиофен-2-амин (250 мг, 1,13 ммоль, выход 77,9%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,54 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J* = 1,1, 7,9 Гц, 1H), 6,75 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,46 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 209,9, 211,9 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-(3-Хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-2-амин

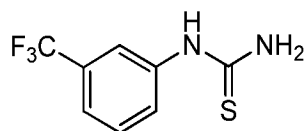
[00290] К раствору 4-(3-хлорфенил)тиофен-2-амин (250 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) и 1-йод-3-(трифторметил)бензола (616,15 мг, 2,27 ммоль, 326,00 мкл, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли CS₂CO₃ (1,11 г, 3,40 ммоль, 3 экв.), XantPhos (131,07 мг, 226,52 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (103,71 мг, 113,26 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течении 12 ч. в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,30) с получением неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-95%, 10 мин), затем концентрированием в вакууме с получением остатка. К остатку добавляли *насыщ. водный* NaHCO₃ (2 мл), воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиофен-2-амин (9,53 мг, 25,11 мкмоль, выход 2,2%, чистота 93,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,64 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 353,9, 355,9 [M+H]⁺.

I-10**Стадия 1: 1-Изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол**



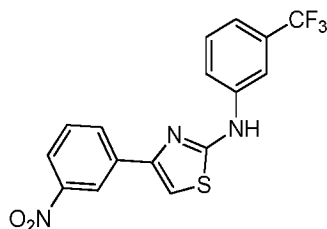
[00291] К раствору 3-(трифторметил)анилина (5 г, 31,03 ммоль, 3,88 мл, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) и H₂O (40 мл) добавляли NaHCO₃ (5,21 г, 62,06 ммоль, 2 экв.) и тиокарбонилдихлорид (5,35 г, 46,55 ммоль, 3,57 мл, 1,5 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в атмосфере N₂ в течении 1 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,7) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H₂O (40 мл) и экстрагировали ЕtОAc (60 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензола (6,35 г, 29,69 ммоль, выход 95,7%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,84-7,76 (м, 1H), 7,74-7,62 (м, 3H).

Стадия 1: [3-(Трифторметил)фенил]тиомочевина



[00292] К раствору 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензола (6,35 г, 29,69 ммоль, 4,74 мл, 1 экв.) в АСN (30 мл) добавляли NH₃·H₂O (30,87 г, 246,65 ммоль, 33,93 мл, чистота 28%, 8,31 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 15 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали ЕtОAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (6,5 г, 28,04 ммоль, выход 94,5%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,91 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 220,9 [M+H]⁺.

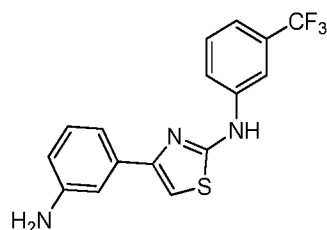
Стадия 3: 4-(3-Нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00293] К раствору [3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (500 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) и 2-бром-1-(3-нитрофенил)этанона (526,40 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в АСN (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли KF (125,32 мг, 2,16 ммоль, 50,53 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 15 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ЕtОAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (520 мг, 1,21 ммоль, выход 56,1%, чистота 85,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, *J* = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,78-7,75 (м, 3H), 7,58 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J*

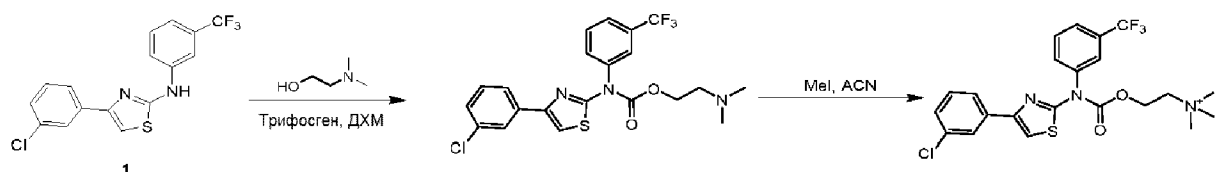
=8,4 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 366,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 4-(3-Аминофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

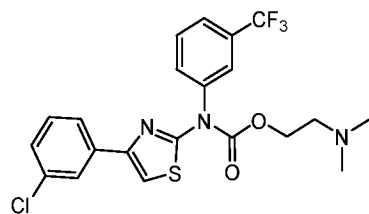


[00294] К раствору 4-(3-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 465,33 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) и H₂O (6 мл) добавляли Fe (25,99 мг, 465,33 мкмоль, 1 экв.) и NH₄Cl (24,89 мг, 465,33 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 25 мин. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Смесь фильтровали и гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45 %), с получением 4-(3-аминофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (44,07 мг, 125,77 мкмоль, выход 27,0%, чистота 95,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,58 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,55-6,20 (м, 1H), 5,09 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 335,9 $[M+H]^+$.

I-35



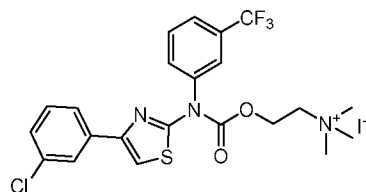
Стадия 1: 2-(Диметиламино)этил-N-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-N-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



[00295] К раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (150 мг, 380,52 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (369,00 мг, 1,24 ммоль, 3,27 экв.), DIEA (147,54 мг, 1,14 ммоль, 198,84 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминахлорид (неочищенный). Затем к раствору 2-(диметиламино)этанола (169,59 мг, 1,90 ммоль, 190,98 мкл, 5 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (49,18 мг, 380,52 мкмоль, 66,28 мкл, 1 экв.), DMAP (4,65 мг, 38,05 мкмоль, 0,1 экв.), (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминахлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela

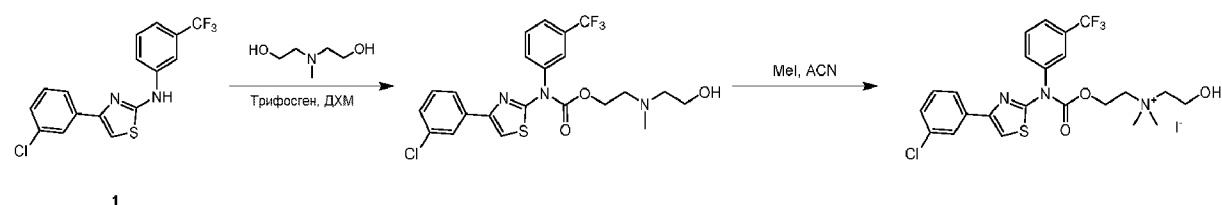
DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 59%-89%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 2-(диметиламино)этил-*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (100 мг, 211,53 мкмоль, выход 55,5%, чистота 99,4%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86-7,71 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 4,26 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,41 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,01 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,01 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H), с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 470,0, 472,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(((4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамоил)окси)-*N,N,N*-триметилаэтанаммония йодид

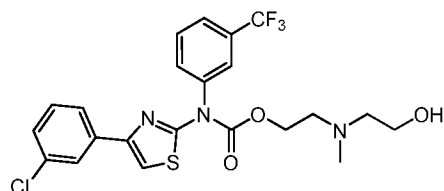


[00296] К раствору 2-(диметиламино)этил *N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (80 мг, 170,25 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли MeI (120,82 мг, 851,23 мкмоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, $R_f = 0,03$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который обрабатывали MeCN (15 мл) и H_2O (30 мл), затем лиофилизировали с получением 2-(((4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамоил)окси)-*N,N,N*-триметилаэтанаммония йодида (48,42 мг, 79,14 мкмоль, выход 46,4%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,00 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90-7,83 (м, 2H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,40-7,27 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,90 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 484,0, 486,0 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-31



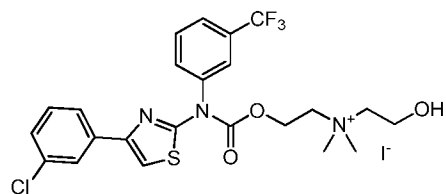
Стадия 1: 2-[2-Гидроксиэтил(метил)амино]этил *N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



[00297] К раствору 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (150 мг, 380,52 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (63,00 мг, 212,30 мкмоль, 0,557 экв.), DIEA (147,54 мг, 1,14 ммоль, 198,84 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминахлорид (неочищенный). Затем к раствору 2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этанола (226,72 мг, 1,90 ммоль, 218,00 мкл, 5 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (147,54 мг, 1,14 ммоль, 198,84 мкл, 3 экв.), DMAP (4,65 мг, 38,05

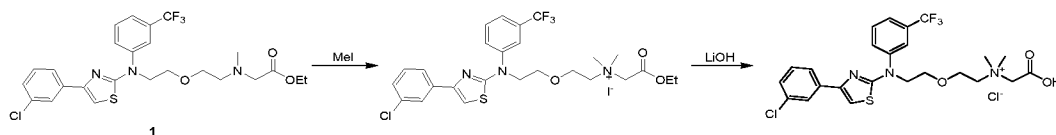
мкмоль, 0,1 экв.), (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)-карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 52%-82%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил *N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (120 мг, 236,91 мкмоль, выход 62,2%, чистота 98,7%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7,94 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,85–7,78 (м, 2H), 7,77–7,71 (м, 1H), 7,63 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,38–7,32 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 4,25 (т, *J* = 5,5 Гц, 3H), 3,37–3,32 (м, 2H), 2,54 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,32 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,05 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 500,0, 502,0 [M+H]⁺

[00298] Стадия 2: 2-[[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]-карбамоил]оксиэтил-(2-гидроксиэтил)диметиламмония йодид

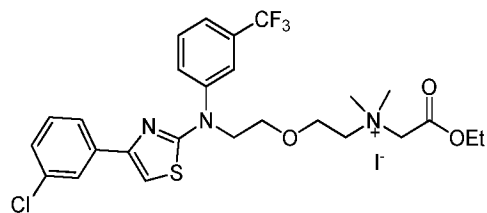


[00299] К раствору 2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил *N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (120 мг, 236,91 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли MeI (386,90 мг, 2,73 ммоль, 169,69 мкл, 11,51 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,04) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который обрабатывали MeCN (20 мл) и H₂O (30 мл), затем лиофилизировали с получением 2-[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]оксиэтил-(2-гидроксиэтил)диметиламмония йодида (101,77 мг, 196,24 мкмоль, выход 82,8%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,88–7,82 (м, 2H), 7,81–7,73 (м, 2H), 7,60 (с, 2H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,30–7,19 (м, 2H), 4,74 (широкий с, 2H), 3,85 (широкий с, 2H), 3,82–3,77 (м, 2H), 3,38 (тд, *J* = 2,6, 4,6 Гц, 2H), 3,01 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 514,0, 516,0 [M-I]⁺.

I-51



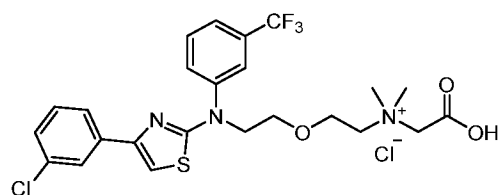
Стадия 1: *N*-(2-(2-((4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)амино)-этокси)этил)-2-этокси-*N,N*-диметил-2-оксоэтанаммония йодид



[00300] К раствору этил 2-[2-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-

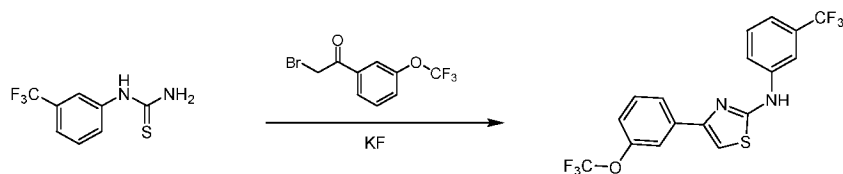
(трифторметил)анилино]этоксизтилметиламино]ацетата (50 мг, 91,23 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли MeI (129,50 мг, 912,34 мкмоль, 56,80 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли ACN (20 мл) и H₂O (30 мл) с последующей лиофилизацией с получением *N*-(2-(2-((4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)амино)этоксизтил)-2-этокси-*N,N*-диметил-2-оксоэтанаммония йодида (55 мг, 77,58 мкмоль, выход 85,0%, чистота 96,4%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,90-7,85 (м, 2H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,72 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,33 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,18 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,94 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,87 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,24 (с, 6H), 1,24-1,20 (м, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 556,2, 558,2 [M]⁺.

Стадия 2: Карбоксиметил-[2-[2-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этоксизтил]диметиламмония хлорид

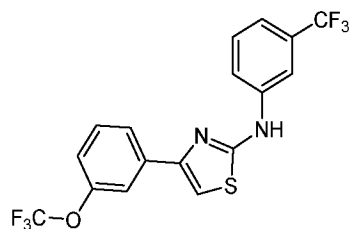


[00301] Смесь *N*-(2-(2-((4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)амино)-этоксизтил)-2-этокси-*N,N*-диметил-2-оксоэтанаммония йодида (50 мг, 71,05 мкмоль, 1 экв.), LiOH (5,11 мг, 213,16 мкмоль, 3 экв.) в MeOH (2 мл) и H₂O (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением карбоксиметил-[2-[2-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]этоксизтил]диметиламмония хлорида (34,92 мг, 61,76 мкмоль, выход 86,9%, чистота 100%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,23 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,78-3,75 (м, 4H), 3,11 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 528,0, 530,0 [M-Cl]⁺.

I-36



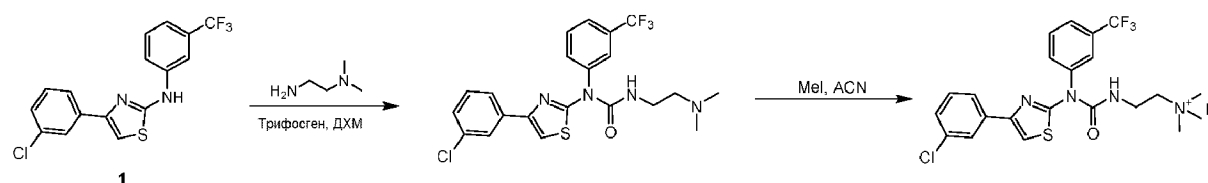
Стадия 1: 4-(3-(Трифторметокси)фенил)-*N*-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин



[00302] К раствору 2-бром-1-[3-(трифторметокси)фенил]этанона (100 мг, 353,30 мкмоль, 1 экв.) в

CH₃CN (3 мл) H₂O (3 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (90 мг, 367,82 мкмоль, 1,04 экв.), KF (20,53 мг, 353,30 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в атмосфере N₂ в течении 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-[3-(трифторметокси)фенил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (123,72 мг, 305,99 мкмоль, выход 86,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,73 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68 (дд, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,31 (дд, *J* = 7,4 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 404,8 [M+H]⁺.

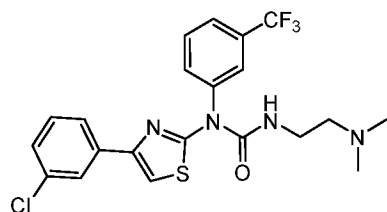
I-8



Стадия _____ 1:

1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(диметиламино)этил]-1-[3-

(трифторметил)фенил]мочевина

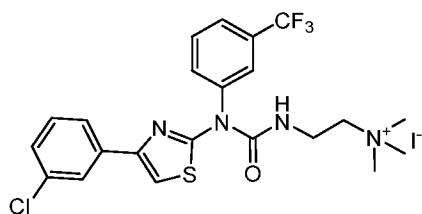


[00303] К раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (150 мг, 419,84 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (149,50 мг, 503,81 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (162,78 мг, 1,26 ммоль, 219,39 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). К раствору N,N'-диметилаэтан-1,2-диамина (111,03 мг, 1,26 ммоль, 137,58 мкл, 3 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли DMAP (5,13 мг, 41,98 мкмоль, 0,1 экв.), DIEA (162,78 мг, 1,26 ммоль, 219,39 мкл, 3 экв.), (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60–90%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(диметиламино)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (150 мг, 316,04 мкмоль, выход 75,3%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,94-7,86 (м, 2H), 7,83-7,71 (м, 5H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,37 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,19 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 469,2, 471,2 [M+H]⁺.

Стадия _____ 2:

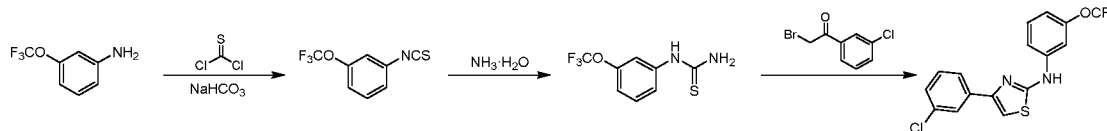
2-(3-(4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)уреидо)-N,N,N-

триметилаэтанаммония йодид

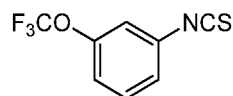


[00304] К раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(диметиламино)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (100 мг, 213,26 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли MeI (242,16 мг, 1,71 ммоль, 106,21 мкл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. К реакционной смеси добавляли H₂O (20 мл) и лиофилизировали с получением 2-(3-(4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)уреидо)-*N,N,N*-тримилэтанаммония йодида (84,88 мг, 131,78 мкмоль, выход 62,1%, чистота 95,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,93–7,88 (м, 1H), 7,86–7,80 (м, 2H), 7,73 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,68 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 7,65–7,61 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35–7,28 (м, 1H), 7,28–7,22 (м, 1H), 3,80–3,72 (м, 2H), 3,58–3,53 (м, 2H), 3,21 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 483,1, 485,1 [M-I]⁺.

I-13

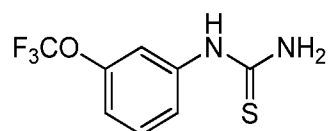


Стадия 1: 1-Изотиоцианато-3-(трифторметокси)бензол



[00305] К раствору 3-(трифторметокси)анилина (300 мг, 1,69 ммоль, 225,56 мкл, 1 экв.) и NaHCO₃ (569,16 мг, 6,77 ммоль, 263,50 мкл, 4 экв.) в ДХМ (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли тиокарбонилдихлорид (389,50 мг, 3,39 ммоль, 259,66 мкл, 2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,47) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением *нас. вод.* NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении ниже 30 °С с получением 1-изотиоцианато-3-(трифторметокси)бензола (371 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. В ЭС-ЖХМС не было обнаружено желаемого m/z .

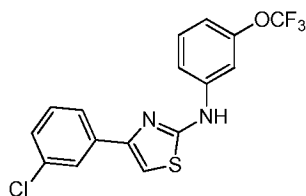
Стадия 2: [3-(Трифторметокси)фенил]тиомочевина



[00306] К раствору MeCN (10 мл) и NH₃·H₂O (4,55 г, 36,35 ммоль, 5 мл, 28%, 21,48 экв.) добавляли раствор 1-изотиоцианато-3-(трифторметокси)бензола (371 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от

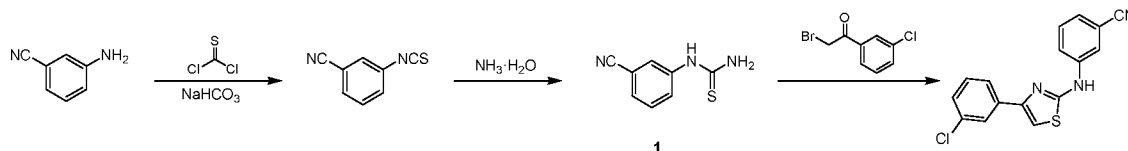
1/0 до 1/2, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,10$) с получением [3-(трифторметокси)фенил]тиомочевины (170 мг, 719,69 мкмоль, выход 42,5%, чистота 100%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,55 (широкий с, 1H), 7,54-7,43 (м, 1H), 7,25-7,11 (м, 3H), 6,30 (широкий с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 236,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)-N-[3-(трифторметокси)фенил]тиазол-2-амин

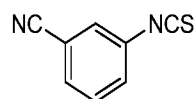


[00307] К раствору [3-(трифторметокси)фенил]тиомочевины (170 мг, 719,69 мкмоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (168,04 мг, 719,69 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли KF (83,62 мг, 1,44 ммоль, 33,72 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметокси)фенил]тиазол-2-амин (19,08 мг, 48,58 мкмоль, выход 6,7%, чистота 94,4%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,12 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,83 (тд, $J = 1,2$, 7,9 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,30 (ддд, $J = 1,0$, 2,1, 7,9 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,85 (тд, $J = 1,1$, 8,0 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 370,9, 372,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-25

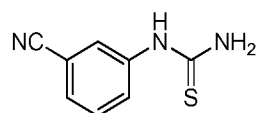


Стадия 1: 3-Изотиоцианатобензонитрил



[00308] К смеси 3-аминобензонитрила (200 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) и NaHCO_3 (284,45 мг, 3,39 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли тиокарбонилдихлорид (389,32 мг, 3,39 ммоль, 259,55 мкл, 2 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,61$) показала, что исходный материал израсходован и образовалось новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл), затем экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением 3-изотиоцианатобензонитрила (230 мг, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС: желаемая масса не найдена.

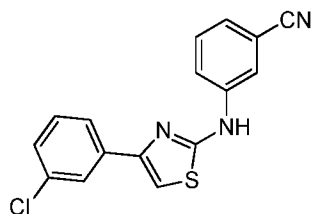
Стадия 2: 3-Цианофенил)тиомочевина



[00309] К раствору MeCN (20 мл) и $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9,10 г, 72,70 ммоль, 10 мл, 28%, 50,64 экв.) медленно добавляли 3-изотиоцианатобензонитрил (230 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25

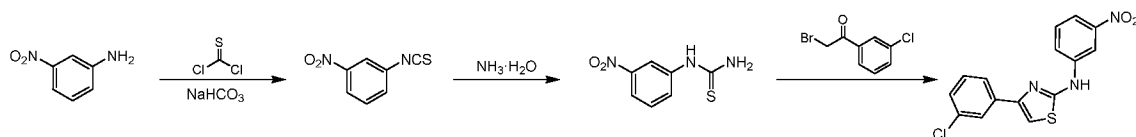
°С в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления MeCN, добавляли воду (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (3-цианофенил)тиомочевины (200 мг, 923,1 мкмоль, выход 64,3%, чистота 81,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,97 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 177,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-[[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]амино]бензонитрил

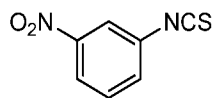


[00310] К раствору (3-цианофенил)тиомочевины (200 мг, 923,12 мкмоль, 1 экв.), 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (215,54 мг, 923,12 мкмоль, 1 экв.) в CH₃CN (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли KF (107,26 мг, 1,85 ммоль, 43,25 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN], В%: 60–90%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]амино]бензонитрила (150 мг, 481,1 мкмоль, выход 52,1%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,90-7,83 (м, 2H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,48 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41–7,28 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 6,96 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 311,9, 313,9 [M+H]⁺.

I-38

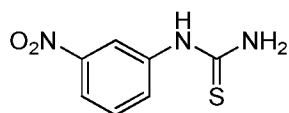


Стадия 1: 1-Изотиоцианато-3-нитробензол



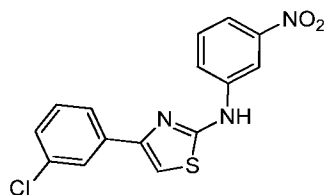
[00311] К раствору 3-нитроанилина (300 мг, 2,17 ммоль, 545,45 мкл, 1 экв.), NaHCO₃ (364,93 мг, 4,34 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) и H₂O (5 мл) по каплям добавляли тиокарбонилдихлорид (449,52 мг, 3,91 ммоль, 299,68 мкл, 1,8 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-изотиоцианато-3-нитробензола (350 мг, 1,75 ммоль, выход 80,5%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,28 (т, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,22–8,18 (м, 1H), 7,91–7,88 (м, 1H), 7,75–7,71 (м, 1H).

Стадия 2: (3-Нитрофенил)тиомочевина



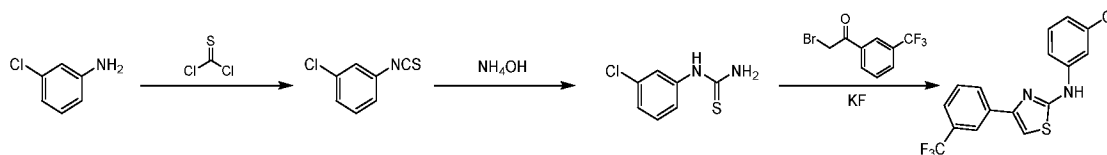
[00312] К раствору 1-изотиоцианато-3-нитробензола (350 мг, 1,75 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (328,22 мг, 2,62 ммоль, 360,68 мкл, 28%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) с получением (3-нитрофенил)тиомочевина (300 мг, 1,37 ммоль, выход 78,3%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,09 (с, 1H), 8,60 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 1,3, 8,0 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 8,2 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 197,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)-N-(3-нитрофенил)тиазол-2-амин

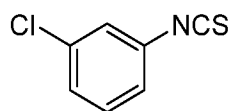


[00313] К раствору (3-нитрофенил)тиомочевина (100 мг, 456,36 мкмоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (106,55 мг, 456,36 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли KF (26,51 мг, 456,36 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) с получением продукта, и продукт растирали с PE (10 мл) при 25 °С в течение 12 ч с получением 4-(3-хлорфенил)-N-(3-нитрофенил)тиазол-2-амин (78,31 мг, 236,03 мкмоль, выход 51,7%, чистота 100%) в виде красного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 9,09 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,84 (дд, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 331,9, 333,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-32



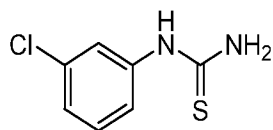
Стадия 1: 1-Хлор-3-изотиоцианатобензол



[00314] Смесь 3-хлоранилина (1 г, 7,84 ммоль, 833,33 мкл, 1 экв.), тиокарбонилдихлорида (1,35 г, 11,76 ммоль, 901,31 мкл, 1,5 экв.), NaHCO_3 (1,32 г, 15,68 ммоль, 609,75 мкл, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) и H_2O (10 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,62) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали

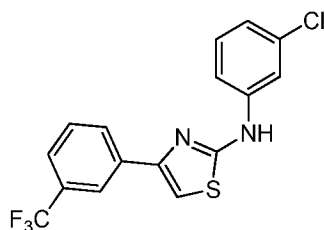
и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-хлор-3-изотиоцианатобензола (1,5 г, 7,07 ммоль, выход 90,3%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,58-7,50 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 3H).

Стадия 2: (3-Хлорфенил)тиомочевина



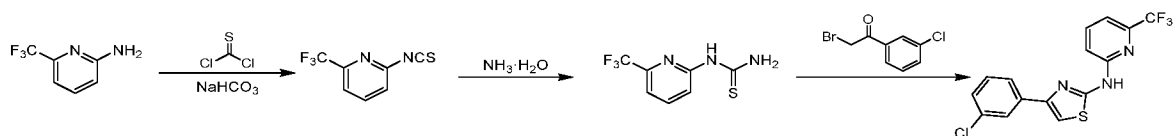
[00315] К раствору 1-хлор-3-изотиоцианатобензола (1,5 г, 7,07 ммоль, 1,16 мл, 1 экв.) в MeCN (20 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9,20 ммоль, 1,3 мл, чистота 28%, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (3-хлорфенил)тиомочевина (1,6 г, 6,86 ммоль, выход 96,9%, чистота 80,0%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,82 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 1H); ЭС-ЖХМС: m/z 186,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: N-(3-Хлорфенил)-4-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

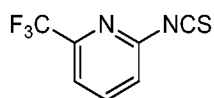


[00316] К перемешиваемому раствору (3-хлорфенил)тиомочевина (200 мг, 857,17 мкмоль, 1 экв.) и 2-бром-1-[3-(трифторметил)фенил]этанона (228,90 мг, 857,17 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли KF (49,80 мг, 857,17 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 68%-98%, 10 мин) с получением N-(3-хлорфенил)-4-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (76,37 мг, 213,39 мкмоль, выход 24,9%, чистота 99,1%) в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,60 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 8,05 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 3H), 7,50 (дд, $J = 1,2, 8,2$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J = 1,4, 8,0$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 354,9, 356,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-6



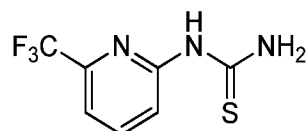
Стадия 1: 2-Изотиоцианато-6-(трифторметил)пиридин



[00317] К перемешиваемому раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-амин (0,8 г, 4,93 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) и H_2O (15 мл) добавляли NaHCO_3 (829,15 мг, 9,87 ммоль, 2 экв.) и тиокарбонилдихлорид (1,70 г, 14,80 ммоль, 1,13 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 3 ч. Реакционную

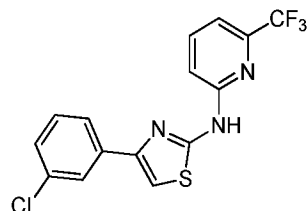
смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,61) с получением 2-изотиоцианато-6-(трифторметил)пиридина (0,77 г, 3,58 ммоль, выход 72,6%, чистота 95,0%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,91 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС не было обнаружено желаемого m/z .

Стадия 2: [6-(Трифторметил)-2-пиридил]тиомочевина

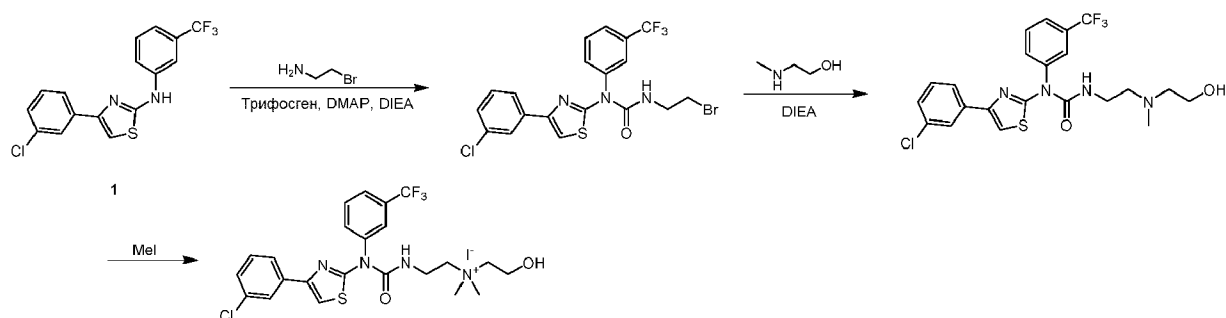


[00318] К перемешиваемому раствору 2-изотиоцианато-6-(трифторметил)пиридина (760 мг, 3,54 ммоль, 1 экв.) в MeCN (15 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (663,91 мг, 5,30 ммоль, 729,57 мкл, 28%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки с получением [6-(трифторметил)-2-пиридил]тиомочевины (550 мг, 2,49 ммоль, выход 70,3%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,93 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,04 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 222,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

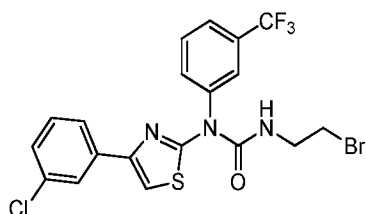
Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин



[00319] К перемешиваемому раствору [6-(трифторметил)-2-пиридил]тиомочевины (200 мг, 904,15 мкмоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанона (211,11 мг, 904,15 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли KF (52,53 мг, 904,15 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeCN. Остаток разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Boston Prime C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 65%-90%, 10 мин) с получением 4-(3-хлорфенил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (152,15 мг, 427,67 мкмоль, выход 47,3%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 11,89 (широкий с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,88 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,42 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 356,1, 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

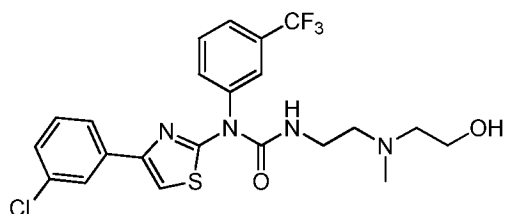


Стадия 1: 3-(2-Бромэтил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-мочевина



[00320] К раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (300 мг, 845,60 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (301,12 мг, 1,01 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (327,86 мг, 2,54 ммоль, 441,86 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору 2-бромэтанамин (866,28 мг, 4,23 ммоль, 5 экв., HBr), DIEA (327,86 мг, 2,54 ммоль, 441,86 мкл, 3 экв.) и DMAP (10,33 мг, 84,56 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением *нас. водн.* NaHCO₃ (3 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) с получением 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-мочевина (400 мг, 784,55 мкмоль, выход 92,8%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,90-7,86 (м, 1H), 7,82 (дд, J = 2,5, 4,5 Гц, 3H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 505,8, 507,8 [M+H]⁺.

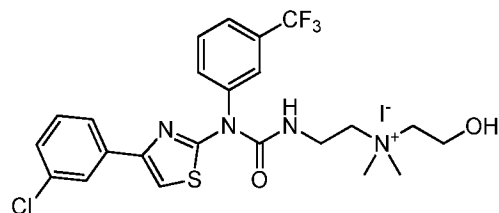
Стадия 2: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00321] К смеси 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (150 мг, 294,20 мкмоль, 1 экв.) и 2-(метиламино)этанола (110,49 мг, 1,47 ммоль, 118,17 мкл, 5 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (76,05 мг, 588,41 мкмоль, 102,49 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄,

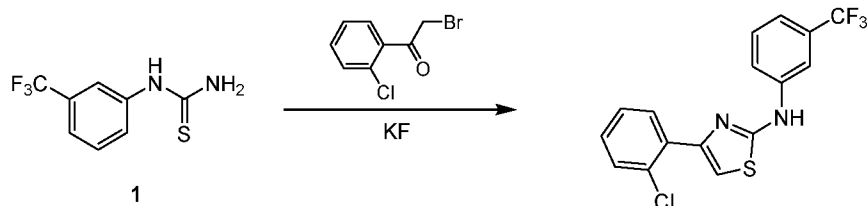
фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (80 мг, 158,73 мкмоль, выход 53,9%, чистота 99%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,86 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,81–7,76 (м, 2H), 7,74 (т, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 1,0, 7,7$ Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,36–7,31 (м, 1H), 7,29–7,25 (м, 1H), 3,59 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,45 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,64 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,39–2,33 (м, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 499,2, 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[BLAH-(2-гидроксиэтил)-диметилазанил]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина

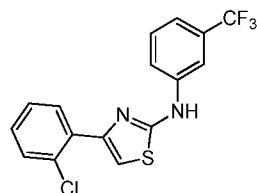


[00322] К раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (80 мг, 158,73 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (225,31 мг, 1,59 ммоль, 98,82 мкл, 10 экв.) одной порцией при 25 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением *нас. водн.* NaHCO_3 (1 мл), разбавляли водой (10 мл), затем лиофилизировали с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[BLAH-(2-гидроксиэтил)диметилазанил]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (93,52 мг, 145,92 мкмоль, выход 91,9%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,99–7,93 (м, 2H), 7,88–7,80 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,31–7,28 (м, 1H), 6,98 (т, $J = 5,1$ Гц, 1H), 5,31 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,54 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,48 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,43–3,40 (м, 2H), 3,10 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 513,2, 515,2 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-19



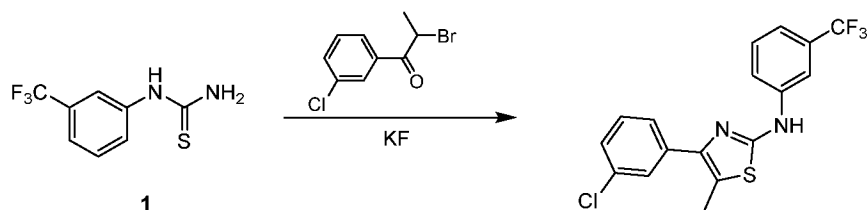
Стадия 1: 4-(2-Хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



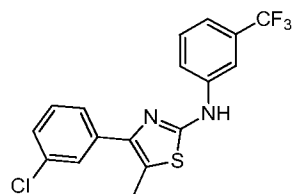
[00323] К раствору 2-бром-1-(2-хлорфенил)этанона (100 мг, 428,28 мкмоль, 62,50 мкмоль, 1,2 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (90 мг, 367,82 мкмоль, 1,03 экв.) в ACN (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли KF (40 мг, 688,47 мкмоль, 1,93 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10

мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 62–92%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(2-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (18,26 мг), 51,47 мкмоль, выход 14,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,63 (широкий с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,87 (дд, $J = 1,6, 7,7$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,56–7,52 (м, 1H), 7,52–7,48 (м, 1H), 7,45–7,40 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,38–7,32 (м, 1H), 7,24 (м г, $J = 7,8$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 355,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-27

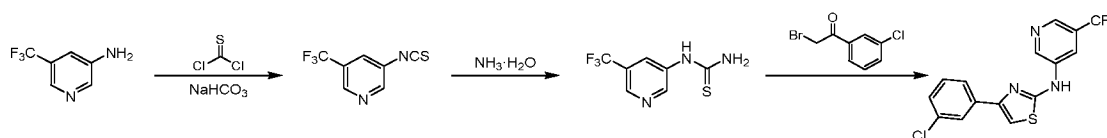


Стадия 1: 4-(3-Хлорфенил)-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

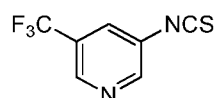


[00324] К раствору 2-бром-1-(3-хлорфенил)пропан-1-она (100 мг, 404,01 мкмоль, 62,50 мкмл, 1,2 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевин (80 мг, 326,95 мкмоль, 9,71e-1 экв.) в MeCN (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли KF (40 мг, 688,46 мкмоль, 2,04 экв.). Смесь перемешивали при 28 °C в течении 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-хлорфенил)-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (16,57 мг, 44,93 мкмоль, выход 13,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,46 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,74–7,67 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 (тд, $J = 7,9, 16,0$ Гц, 2H), 7,42–7,35 (м, 1H), 7,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 369,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-5



Стадия 1: 3-Изотиоцианато-5-(трифторметил)пиридин

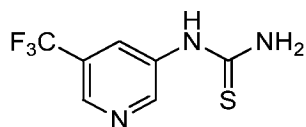


[00325] К раствору 5-(трифторметил)пиридин-3-амин (400 мг, 2,47 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaHCO_3 (414,58 мг, 4,93 ммоль, 2 экв.) и тиокарбонилдихлорид (851,13 мг, 7,40 ммоль, 567,42 мкл, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0–25 °C в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,45$) показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали. Остаток обрабатывали водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-изотиоцианато-5-(трифторметил)пиридина (500 мг, 2,20 ммоль, выход 89,3%, чистота 90,0%) в виде

красного масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

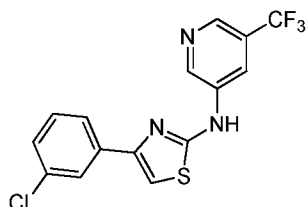
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,01-8,89 (м, 2H), 8,41 (с, 1H);

Стадия 2: [5-(Трифторметил)-3-пиридил]тиомочевина



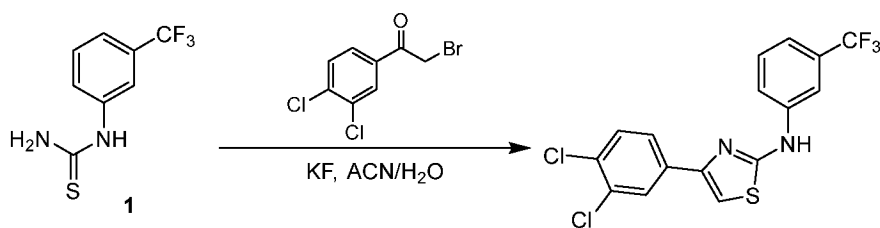
[00326] К раствору 3-изотиоцианато-5-(трифторметил)пиридина (500 мг, 2,20 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (413,79 мг, 3,31 ммоль, 454,72 мкл, чистота 28%, 1,5 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,08) показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением [5-(трифторметил)-3-пиридил]тиомочевины (540 мг, 2,20 ммоль, выход 99,7%, чистота 90,0%) в виде красного масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,13 (с, 1H), 8,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,57 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 222,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-2H-тиазол-2-амин

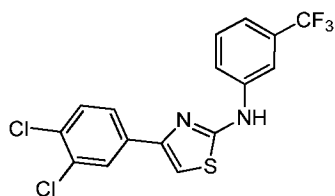


[00327] К раствору [5-(трифторметил)-3-пиридил]тиомочевины (540 мг, 2,20 ммоль, 1 экв.) в MeCN (6 мл) и H_2O (6 мл) добавляли KF (127,82 мг, 2,20 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-1-(3-хлорфенил)этанон (513,68 мг, 2,20 ммоль, 1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,67) показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали и разбавляли водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 3/1, R_f = 0,67) с получением 4-(3-хлорфенил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]-2H-тиазол-2-амин (33,8 мг, 93,34 мкмоль, выход 4,2%, чистота 98,8%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,99 (с, 1H), 8,91 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,93 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,36 (дд, J = 1,0, 8,0 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 356,1, 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-12

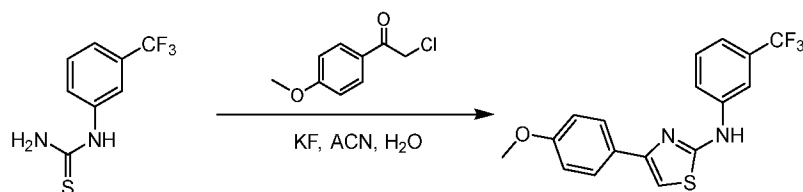


Стадия 1: 4-(3,4-Дихлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

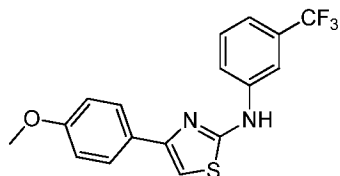


[00328] К раствору 2-бром-1-(3,4-дихлорфенил)этанона (100 мг, 373,22 мкмоль, 1 экв.) в ACN (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли KF (22 мг, 378,66 мкмоль, 1,01 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (92 мг, 376,00 мкмоль, 1,01 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течении 15 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,43) показала образование одного основного пятна. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,43) с получением 4-(3,4-дихлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (17,76 мг, 44,93 мкмоль, выход 12,0%, чистота 98,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,30 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 1,96, 8,31 Гц, 2H), 7,44–7,52 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,58 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 388,9 [M+H]⁺.

I-46

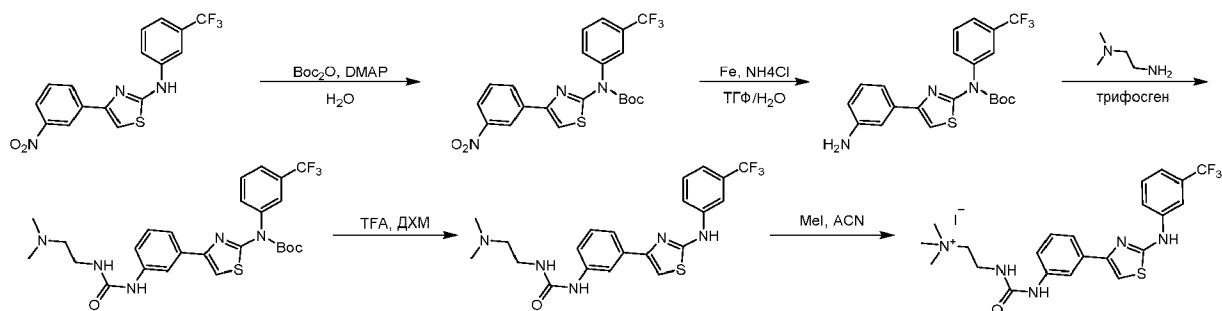


Стадия 1: 4-(4-Метоксифенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

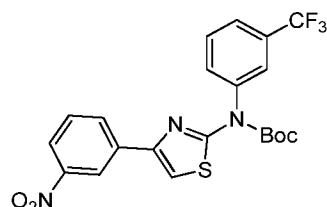


[00329] К раствору 2-хлор-1-(4-метоксифенил)этанона (100 мг, 541,65 мкмоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (132,22 мг, 540,38 мкмоль, 9,98⁻¹ экв.) в ACN (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли KF (38 мг, 654,04 мкмоль, 1,21 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,52) показала образование одного основного пятна. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,52) с получением 4-(4-метоксифенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (16,34 мг, 46,64 мкмоль, выход 8,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,31 (с, 1H), 7,88–7,79 (м, 3H), 7,49 (т, J = 8,07 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,58 Гц, 1H), 6,99–6,93 (м, 3H), 3,84 (с, 3H). ЭС-ЖХМС m/z 351,1 [M+H]⁺.

I-47

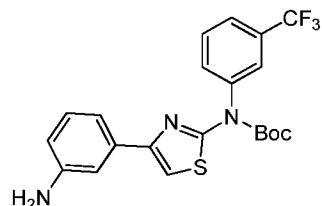


Стадия 1: *tert*-Бутил *N*-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-карбамат



[00330] К раствору 4-(3-нитрофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (3,3 г, 8,58 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли DMAP (838,70 мг, 6,87 ммоль, 0,8 экв.) и *tert*-бутоксикарбонил-*tert*-бутилкарбонат (2,81 г, 12,87 ммоль, 2,96 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 1 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что образовалась одна новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл x 1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 8/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) с получением *tert*-бутил *N*-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (3,2 г, 6,88 ммоль, выход 80,1%, чистота 100,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,38 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 8,11-8,04 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 7,86-7,72 (м, 3H), 7,63 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 365,9 [M-Boc+H]⁺.

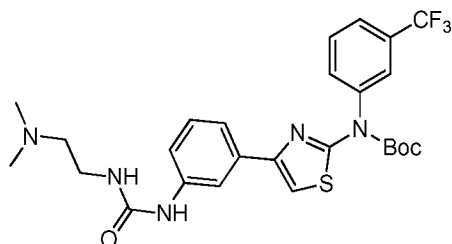
Стадия 2: *tert*-Бутил *N*-[4-(3-аминофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-карбамат



[00331] К раствору *tert*-бутил-*N*-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (3,2 г, 6,88 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (90 мл) и H₂O (90 мл), добавляли Fe (383,98 мг, 6,88 ммоль, 1 экв.) и NH₄Cl (367,75 мг, 6,88 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 35 °С в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл x 1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4) с получением *tert*-бутил *N*-[4-(3-аминофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (1,8 г, 4,13 ммоль, выход 60,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,84 (с, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,80-6,69 (м, 2H), 6,42 (дд, J = 1,2, 7,8 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 1,36 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z

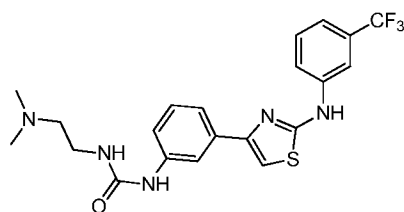
334,9 [M-*t*-Bu+H]⁺.

Стадия 3: *трет*-Бутил *N*-[4-[3-[2-(диметиламино)этоксикарбониламино]фенил]-тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



[00332] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(3-аминофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (110 мг, 252,61 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (80 мг, 269,59 мкмоль, 1,07 экв.), DIEA (97,94 мг, 757,82 мкмоль, 131,99 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением *трет*-бутил (4-(3-((хлоркарбонил)амино)фенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамата (неочищенный). К раствору *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамина (66,80 мг, 757,82 мкмоль, 82,78 мкл, 3 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (97,94 мг, 757,82 мкмоль, 131,99 мкл, 3 экв.), *трет*-бутил (4-(3-((хлоркарбонил)амино)-фенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамат (неочищенный) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при 40 °С в течение 11 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая *трет*-бутил *N*-[4-[3-[2-(диметиламино)этилкарбамоиламино]-фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-карбамат (250 мг, 204,69 мкмоль, выход 81,0%, чистота 45,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,62 (широкий с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18–7,11 (м, 2H), 6,10–6,05 (м, 1H), 3,06 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,36–2,36 (м, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,40 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 550,2 [M+H]⁺.

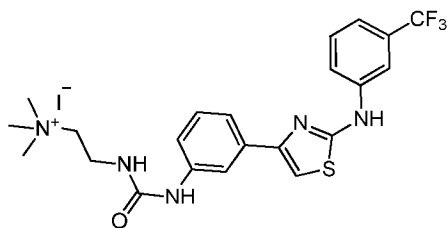
Стадия 4: 1-[2-(Диметиламино)этил]-3-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]мочевина



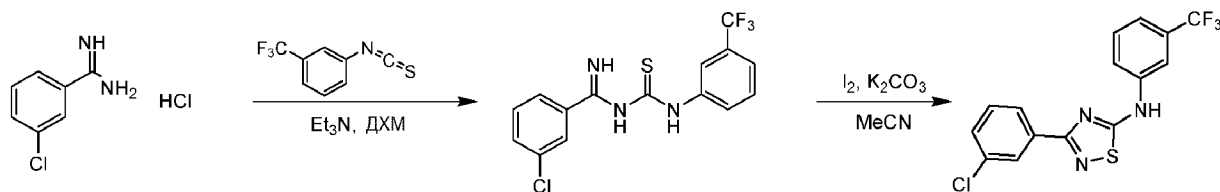
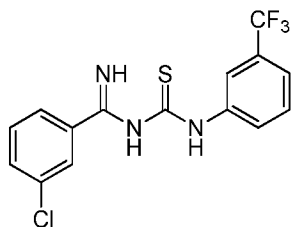
[00333] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-[3-[2-(диметиламино)этилкарбамоиламино]фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-карбамата (250 мг, 204,69 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 40%-80%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 1-[2-(диметиламино)этил]-3-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]мочевины (40 мг, 88,99 мкмоль, выход 43,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,63 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,57 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,32–7,25 (м, 3H), 6,12 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 3,19 (к, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,36–2,31 (м, 2H), 2,18 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 450,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: 1-[3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]-3-[2-[BLAH(триметил)-

азанил]этил]мочевина

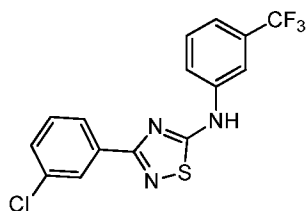


[00334] К раствору 1-[2-(диметиламино)этил]-3-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]мочевина (20 мг, 44,49 мкмоль, 1 экв.) в ACN (2 мл) добавляли MeI (31,58 мг, 222,47 мкмоль, 13,85 мкл, 5 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли ACN (15 мл) и H₂O (30 мл) и лиофилизировали с получением 1-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]-3-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этил]мочевина (17,90 мг, 30,27 мкмоль, выход 68,0%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,63 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,43 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,56 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,13 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 464,1 [M-I]⁺.

I-58Стадия 1: 1-(3-Хлорбензолкарбосимидоил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевина

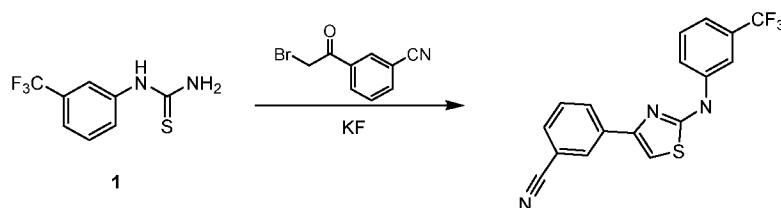
[00335] К раствору 3-хлорбензамидина (300 мг, 1,57 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (349,55 мг, 3,45 ммоль, 480,82 мкл, 2,2 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 10 минут. Добавляли 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол (319,04 мг, 1,57 ммоль, 238,09 мкл, 1 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,69) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕtОAc = от 1/0 до 3/1) с получением 1-(3-хлорбензолкарбосимидоил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (280 мг, 626,08 мкмоль, выход 39,9%, чистота 80%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,44 (широкий с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,03-8,01 (м, 2H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,53 (дд, *J* = 1,0 Гц, 7,5 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 358,1, 360,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-(3-Хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин

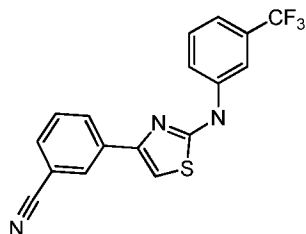


[00336] К раствору 1-(3-хлорбензолкарбоксимидоил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (150 мг, 335,40 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли I₂ (102,15 мг, 402,48 мкмоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (69,53 мг, 503,10 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. водн. Na₂S₂O₃ (10 мл) и водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20×2 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 75%-100%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин (41 мг, 115,24 мкмоль, выход 34,36%, чистота 100%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,21 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 8,09 (тд, J = 1,4, 7,5 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (тд, J = 8,2, 16,0 Гц, 2H), 7,45-7,35 (м, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 355,9, 357,9 [M+H]⁺.

I-14

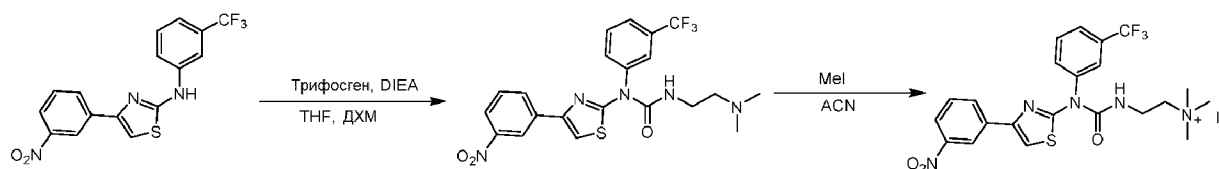


Стадия 1: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрил

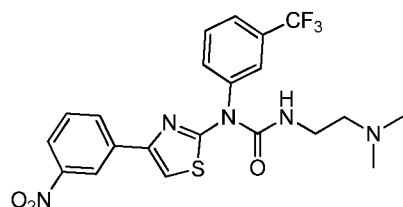


[00337] К раствору [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (300 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.) и 3-(2-бромацетил)бензонитрила (302,18 мг, 1,35 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (3 мл) и H₂O (3 мл) добавляли KF (71,24 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течении 2 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) с получением продукта, который растирали с PE (10 мл) при 25 °С в течение 1 ч с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрила (400 мг, 1,16 ммоль, выход 94,5%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,71 (с, 1H), 8,34 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,59 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 346,1 [M+H]⁺.

I-1

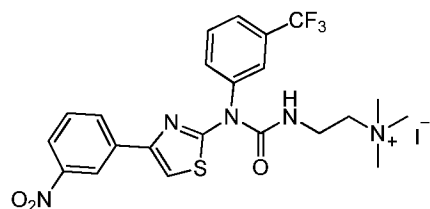


Стадия 1: **3-[2-(Диметиламино)этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина**



[00338] К раствору 4-(3-нитрофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 273,73 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли DIEA (106,13 мг, 821,18 мкмоль, 143,03 мкмоль, 3 экв.) и трифосген (97,47 мг, 328,47 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая трихлорметил 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил(3-(трифторметил)фенил)карбамат (неочищенный). К раствору *N,N'*-диметиэтан-1,2-диамина (72,39 мг, 821,18 мкмоль, 89,70 мкл, 3 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли DIEA (106,13 мг, 821,18 мкмоль, 143,03 мкл, 3 экв.) и трихлорметил 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил(3-(трифторметил)фенил)карбамат (неочищенный). Смесь перемешивали при 40 °С в течении 11 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 51%-81%, 10 мин) с получением 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (20 мг, 41,71 мкмоль, выход 15,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,61 (широкий с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74–7,69 (м, 2H), 7,64 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,53-3,49 (м, 2H), 2,55 (т, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,29 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 480,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

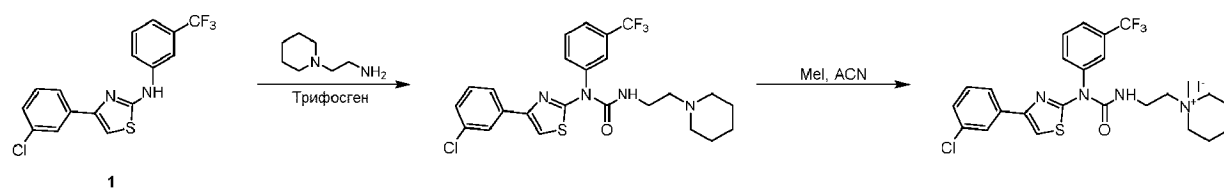
Стадия 2: **1-[4-(3-Нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-3-[2-[BLAH (триметил)-азанил]этил]мочевина**



[00339] К раствору 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (20 мг, 41,71 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли MeI (5,92 мг, 41,71 мкмоль, 2,60 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 2 ч. Раствор гасили водой (10 мл) и лиофилизировали с получением 1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-3-[2-[BLAH(триметил)-азанил]этил]мочевины (21,17 мг, 31,85 мкмоль, выход 76,4%, чистота 93,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,10 (дд, $J = 8,0, 18,0$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 7,75 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,77 (т, $J =$

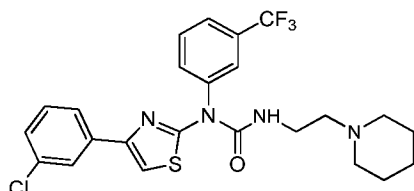
6,0 Гц, 2H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,23 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 494,6 [M-I]⁺.

I-28



Стадия _____ 1:

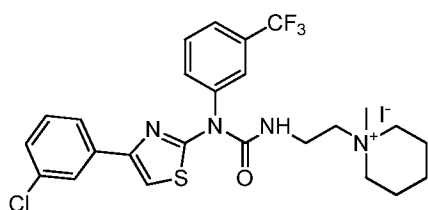
1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(1-пиперидил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00340] К раствору 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 563,73 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (200,74 мг, 676,48 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (218,58 мг, 1,69 ммоль, 294,58 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминахлорид (неочищенный). К раствору 2-(1-пиперидил)этанамин (361,40 мг, 2,82 ммоль, 402,00 мкл, 5 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (218,58 мг, 1,69 ммоль, 294,58 мкл, 3 экв.), (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминахлорид (неочищенный) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течении 4 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN], В%: 69%-93%, 8 мин) и лиофилизировали с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(1-пиперидил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (80 мг, 157,18 мкмоль, выход 27,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,96-7,90 (м, 2H), 7,86-7,77 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,40–7,33 (м, 1H), 7,33–7,28 (м, 1H), 6,91 (т, *J* = 4,7 Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 2H), 2,37–2,26 (м, 6H), 1,41-1,30 (м, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 509,2, 511,2, [M+H]⁺.

Стадия _____ 2:

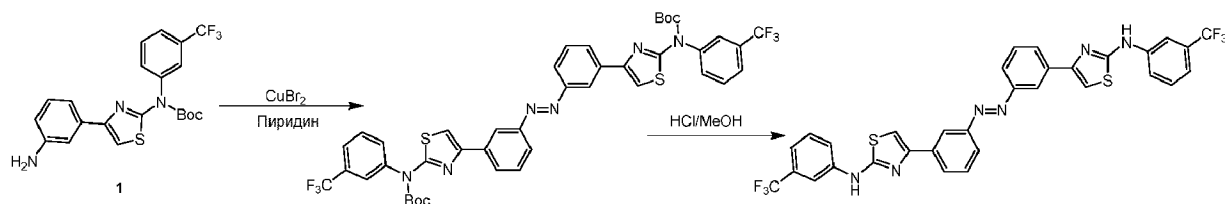
1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(1-ВЛАН-1-метил-1азинан-1-ил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



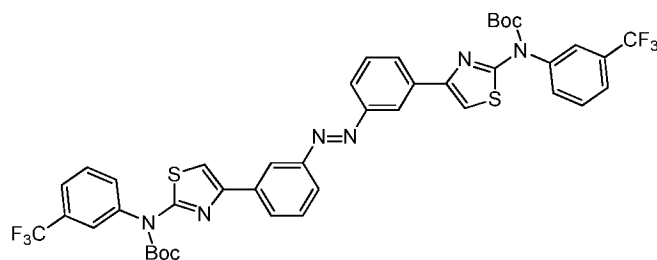
[00341] К раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(1-пиперидил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (40 мг, 78,59 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли MeI (223,09 мг, 1,57 ммоль, 97,85 мкл, 20 экв.) одной порцией при 25 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeCN (15 мл) и H₂O (30 мл) и лиофилизировали с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(1-ВЛАН-1-метил-1азинан-1-ил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (34,33 мг, 52,74 мкмоль, выход 67,1%, чистота

100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,99–7,93 (м, 2H), 7,88–7,83 (м, 1H), 7,83–7,79 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,39–7,33 (м, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 6,97 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,46–3,42 (м, 2H), 3,40–3,35 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 1,80–1,70 (м, 4H), 1,58–1,48 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 523,2, 525,2 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-41



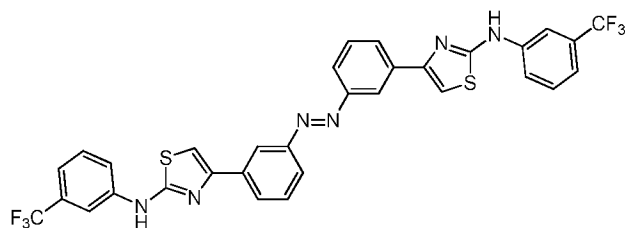
Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[4-[3-[(*E*)-[3-[2-[*N*-трет-бутоксикарбонил-3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



[00342] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[4-(3-аминофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (150 мг, 344,46 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли CuBr (2,47 мг, 17,22 мкмоль, 0,05 экв.) и пиридин (2,72 мг, 34,45 мкмоль, 2,78 мкл, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,60$) с получением *трет*-бутил

N-[4-[3-[(*E*)-[3-[2-[*N*-трет-бутоксикарбонил-3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (75 мг, 61,25 мкмоль, выход 17,8%, чистота 70,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,11 (с, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,92 (с, 2H), 7,84–7,78 (м, 6H), 7,75 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,61–7,54 (м, 2H), 1,42 (с, 18H); ЭС-ЖХМС m/z 867,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 667,1 $[\text{M}-2\text{Boc}+\text{H}]^+$.

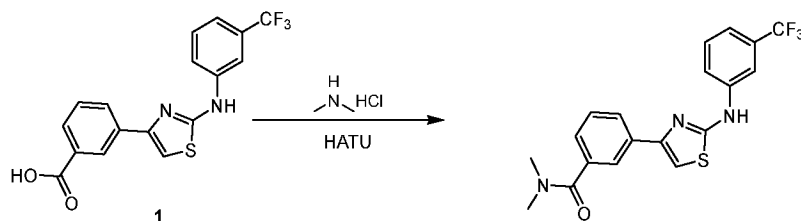
Стадия 2: *N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]проп-2-енамид



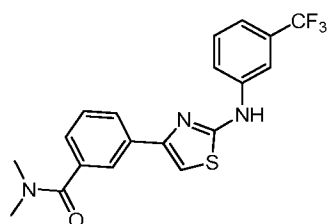
[00343] *трет*-Бутил *N*-[4-[3-[(*E*)-[3-[2-[*N*-трет-бутоксикарбонил-3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат (75 мг, 61,25 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 М, 5 мл, 326,51 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 80%–100%, 10 минут). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 4-[3-[(*E*)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]фенил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (9,93 мг, 12,66 мкмоль, выход 20,7%, чистота 94,3%, 2HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400

МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 1,7$ Гц, 2H), 8,15 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,71 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 667,1 $[M+H]^+$.

I-50

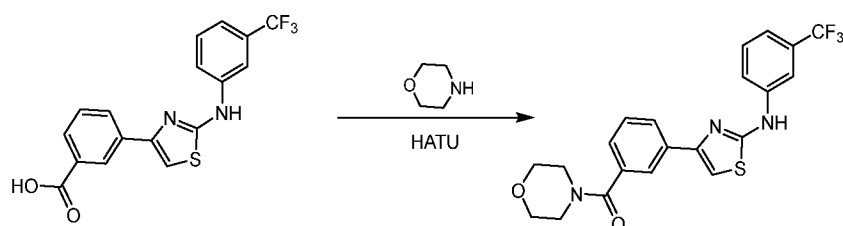


Стадия 1: *N,N*-Диметил-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензамид

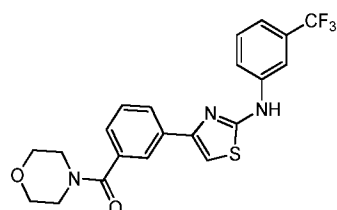


[00344] К раствору 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (80 мг, 208,60 мкмоль, 1 экв.) и *N*-метилметанамина (51 мг, 625,43 мкмоль, 57,30 мкл, 3 экв, HCl) в ДХМ (3 мл) добавляли HATU (95 мг, 249,85 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (80 мг, 618,99 мкмоль, 107,82 мкл, 2,97 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 3 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45–75%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением *N,N*-диметил-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензамида (43,44 мг, 110,08 мкмоль, выход 52,8%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,65 (широкий с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 7,6, 14,9$ Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,91 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 392,2 $[M+H]^+$.

I-43



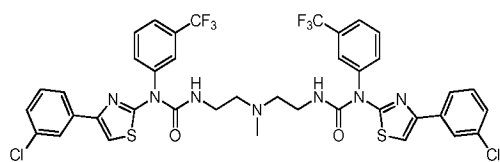
Стадия 1: Морфолино-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]метанон



[00345] К раствору 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (55 мг, 143,41 мкмоль, 1 экв.) и морфолина (65 мг, 746,09 мкмоль, 65,66 мкл, 5,20 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (65 мг, 170,95 мкмоль, 1,19 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,21$)

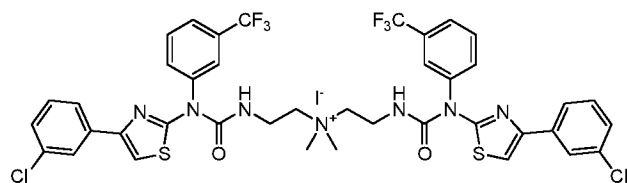
Стадия 1: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-

(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил-метил-амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина

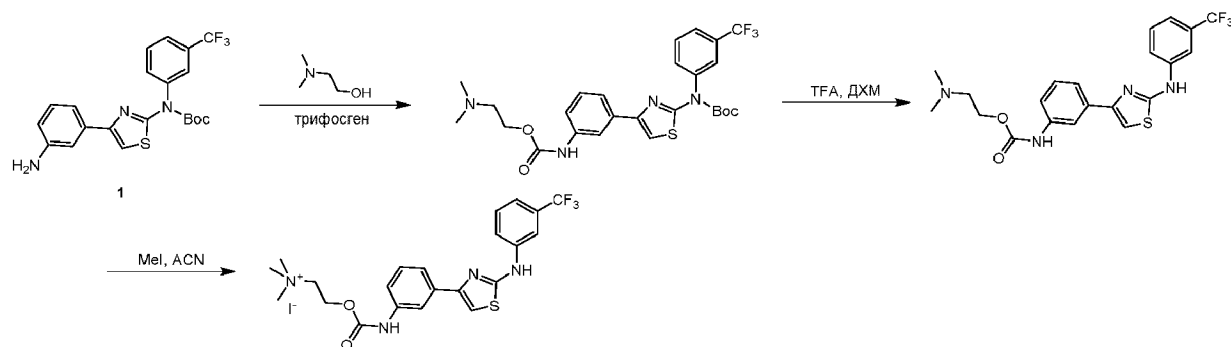


[00347] К раствору 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (200 мг, 563,73 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (250,93 мг, 845,60 мкмоль, 1,5 экв.), DIEA (218,57 мг, 1,69 ммоль, 294,57 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору *N'*-(2-аминоэтил)-*N'*-метилэтан-1,2-диамина (26,43 мг, 225,49 мкмоль, 0,4 экв.), DIEA (218,57 мг, 1,69 ммоль, 294,57 мкл, 3 экв.) и DMAP (6,89 мг, 56,37 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 0/1, ТСХ: PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0,25) с получением продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN], В%: 78%-100%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-[[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил-метил-амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (80 мг, 86,49 мкмоль, выход 15,3%, чистота 95%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,76 (с, 2H), 7,75 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,69-7,62 (м, 8H), 7,53 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,33-7,26 (м, 4H), 7,04-6,92 (м, 2H), 3,51 (к, *J* = 6,0 Гц, 4H), 2,75 (т, *J* = 6,3 Гц, 4H), 2,45 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 878,0, 880,0 [M+H]⁺.

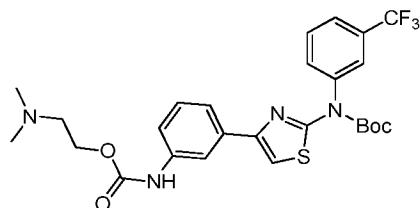
Стадия 2: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(2-BLANэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00348] К раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-[[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этилметиламино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (80 мг, 81,94 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (58,15 мг, 409,68 мкмоль, 25,50 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Остаток без дополнительной очистки гасили добавлением насыщ. вод. NaHCO₃ (1 мл), разбавляли водой (10 мл), затем лиофилизация с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(2-BLANэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (78,68 мг, 75,85 мкмоль, выход 92,6%, чистота 98,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7,96 (с, 4H), 7,86 (т, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,82-7,78 (м, 2H), 7,73 (с, 2H), 7,61 (с, 2H), 7,55 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,99 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,54 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), д, *J* = 5,8 Гц, 4H), 3,45 (д, *J* = 5,8 Гц, 4H), 3,09 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 447,7 [M-I]⁺.

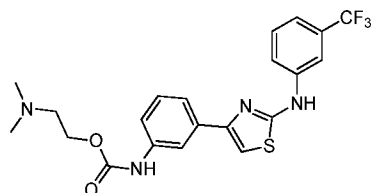


Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[4-[3-[2-(диметиламино)этоксикарбониламино]фенил]-тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



[00349] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(3-аминофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (150 мг, 327,24 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (116,53 мг, 392,69 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (126,88 мг, 981,72 мкмоль, 171,00 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением *трет*-бутил (4-(3-((хлоркарбонил)амино)фенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамата (неочищенный). К раствору 2-(диметиламино)этанола (145,84 мг, 1,64 ммоль, 164,24 мкл, 5 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (126,88 мг, 981,72 мкмоль, 171,00 мкл, 3 экв.), *трет*-бутил (4-(3-((хлоркарбонил)амино)фенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамат (неочищенный) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая *трет*-бутил *N*-[4-[3-[2-(диметиламино)этоксикарбониламино]фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат (280 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 9,87–9,62 (м, 1H), 7,91–7,86 (м, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,77–7,70 (м, 3H), 7,62–7,56 (м, 1H), 7,33 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,10 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,66 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,40 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 551,2 [M+H]⁺.

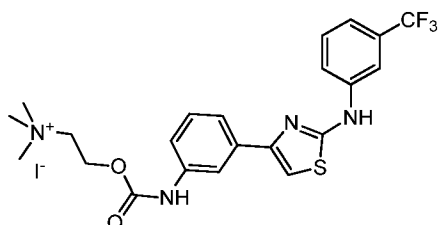
Стадия 2: 2-(Диметиламино)этил *N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]карбамат



[00350] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-[3-[2-(диметиламино)этоксикарбониламино]фенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (280 мг, 508,54 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 12 ч. К смеси добавляли насыщ. вод. NaHCO₃ (5 мл, довести pH до 9) и H₂O (20 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Venusil ASB Phenyl 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) и лиофилизировали с получением остатка, к которому добавляли H₂O (20 мл) и нас. вод. NaHCO₃ (20 мл, pH доводят до 8) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные

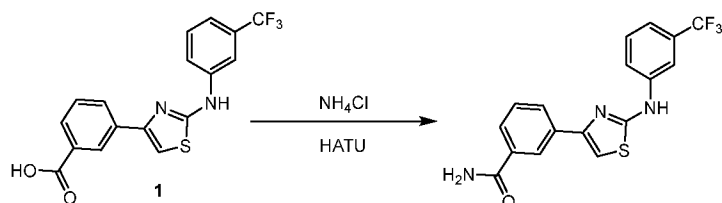
органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и H_2O (30 мл) и лиофилизировали, получая 2-(диметиламино)этил *N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]карбамат (40 мг, 84,36 мкмоль, выход 16,6%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,87 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,59–7,54 (м, 1H), 7,51–7,39 (м, 2H), 7,38–7,28 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,30 (т, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,65 (т, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,34 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-[BLAH(Триметил)-азанил]этил *N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]карбамат

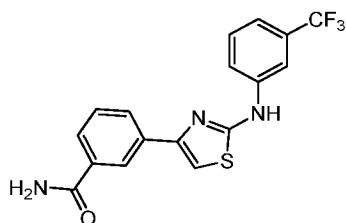


[00351] К раствору 2-(диметиламино)этил-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]карбамата (20 мг, 42,18 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (119,73 мг, 843,55 мкмоль, 52,51 мкл, 20 экв.) одной порцией при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeCN (15 мл) и H_2O (30 мл) и лиофилизировали с получением 2-[BLAH(триметил)-азанил]этил *N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]карбамата (19,11 мг, 32,26 мкмоль, выход 76,5%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,65 (с, 1H), 9,84 (широкий с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (широкий с, 1H), 7,98 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,60–7,55 (м, 2H), 7,45–7,35 (м, 2H), 7,33–7,28 (м, 2H), 4,60–4,50 (м, 2H), 3,74–3,67 (м, 2H), 3,17 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 465,2 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-22



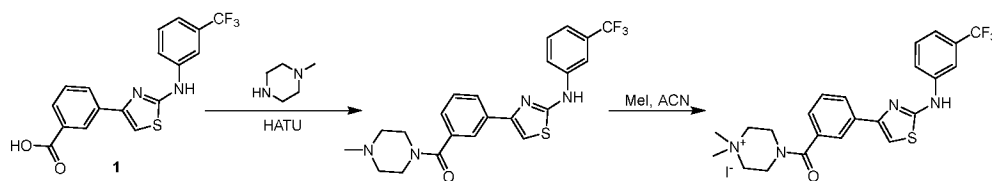
Стадия 1: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензамид



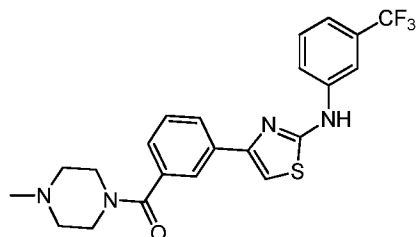
[00352] К раствору 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (80 мг, 208,60 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (95,18 мг, 250,31 мкмоль, 1,2 экв.), NH_4Cl (55,79 мг, 1,04 ммоль, 5 экв.) и DIEA (80,88 мг, 625,79 мкмоль, 109,00 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN], В%: 37%-67%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензамида (22,13 мг, 60,90 мкмоль, выход 29,2%, чистота 100,0%) в

виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,69 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,89 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,43 (широкий с, 1H), 7,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 364,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-48 и I-53

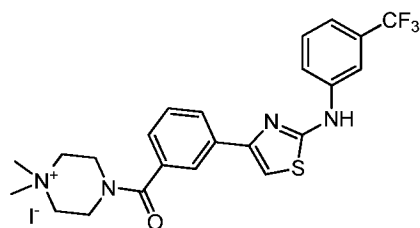


Стадия 1: (4-Метилпиперазин-1-ил)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]метанон



[00353] К раствору 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (150 мг, 391,12 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли HATU (178,46 мг, 469,34 мкмоль, 1,2 экв.) и 1-метилпиперазин (117,52 мг, 1,17 ммоль, 130,15 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN], В%: 38%-68%, 10 мин) и лиофилизировали с получением (4-метилпиперазин-1-ил)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]метанона (60 мг, 134,38 мкмоль, выход 34,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,70 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,99 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,52 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 2H), 2,37 (д, $J = 9,3$ Гц, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,19 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 447,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

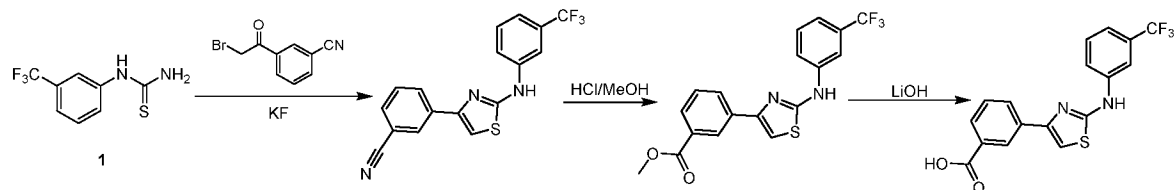
Стадия 2: (4-ВЛАН-4,4-Диметил-1,4-диазинан-1-ил)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]-тиазол-4-ил]фенил]метанон



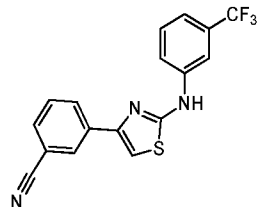
[00354] К раствору (4-метилпиперазин-1-ил)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]метанона (25 мг, 55,99 мкмоль, 1 экв.) в ACN (4 мл) добавляли MeI (158,95 мг, 1,12 ммоль, 69,71 мкл, 20 экв.) одной порцией при 20 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeCN (15 мл) и H_2O (30 мл) и лиофилизировали с получением (4-ВЛАН-4,4-диметил-1,4-диазинан-1-ил)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]-тиазол-4-ил]фенил]метанон (28,06 мг, 46,26 мкмоль, выход 82,6%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,74 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,40 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H),

7,31 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,09–3,68 (м, 4H), 3,56–3,46 (м, 4H), 3,24 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 461,2 $[M-I]^+$.

I-33

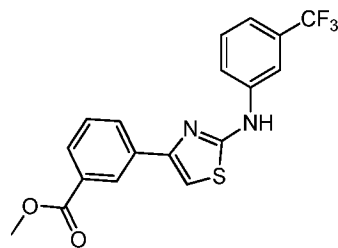


Стадия 1: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрил



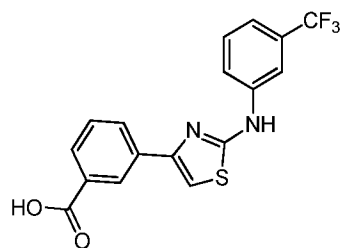
[00355] К раствору [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (550 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.) и 3-(2-бромацетил)бензонитрила (553,99 мг, 2,47 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли KF (130,60 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течении 2 ч. Смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрила (750 мг, 1,74 ммоль, выход 77,3%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,72 (с, 1H), 8,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 8,24 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,70–7,65 (м, 2H), 7,59 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 346,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Метил 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоат



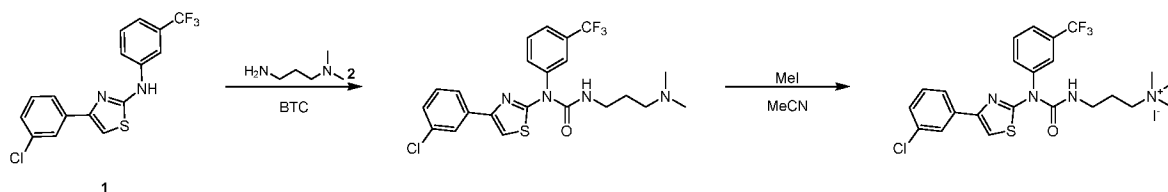
[00356] Смесь 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрила (750 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (30 мл, 4 М) перемешивали в атмосфере N₂ при 80 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35) с получением метил-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоата (850 мг, 1,68 ммоль, выход 96,9%, чистота 75,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,73 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,19 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62–7,59 (м, 2H), 7,59–7,56 (м, 1H), 7,32 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 379,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензойная кислота



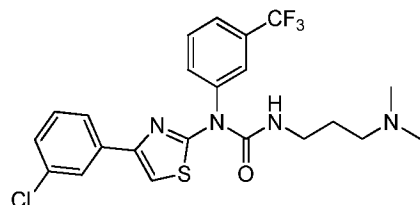
[00357] К раствору метил-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоата (850 мг, 1,68 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл), ацетонитриле (10 мл), H₂O (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (424,22 мг, 10,11 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,00) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и PE (20 мл) и фильтровали. Отфильтрованный осадок растворяли в H₂O (20 мл) и подкисляли водным раствором HCl (1 М, 10 мл) до pH = 6 и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензойной кислоты (600 мг, 1,56 ммоль, выход 92,9%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 13,05 (широкий с, 1H), 10,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 3H), 7,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 365,2 [M+H]⁺.

I-24



Стадия _____ 1:

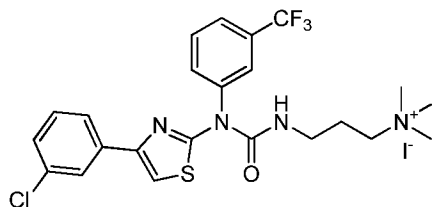
1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-(диметиламино)пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00358] К раствору 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (95,00 мг, 267,77 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (95,35 мг, 321,33 мкмоль, 1,2 экв.), DIEA (103,82 мг, 803,32 мкмоль, 139,92 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)-карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору *N,N'*-диметилпропан-1,3-диамина (136,80 мг, 1,34 ммоль, 167,45 мкл, 5 экв.), DIEA (103,82 мг, 803,32 мкмоль, 139,92 мкл, 3 экв.) и DMAP (3,27 мг, 26,78 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Раствор гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃ (3 мл), затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 62%-92%, 10 мин) с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-

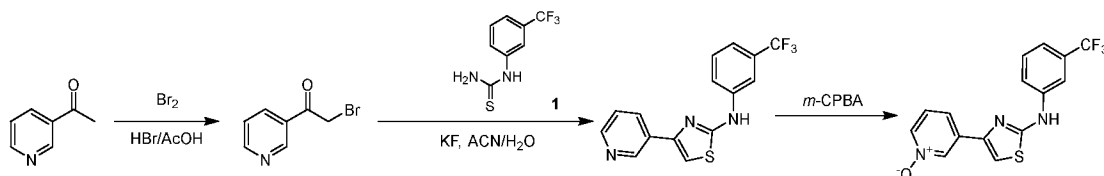
[3-(диметиламино)пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (90 мг, 182,63 мкмоль, выход 68,2%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,12 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,73–7,70 (м, 2H), 7,63–7,59 (м, 2H), 7,54–7,50 (м, 1H), 7,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,49–3,44 (м, 2H), 2,32 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,89 (с, 6H), 1,69–1,64 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 483,5, 485,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(3-ВЛАНпропил)-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина

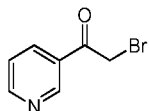


[00359] К перемешиваемому раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-(диметиламино)пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (55 мг, 111,61 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли MeI (79,21 мг, 558,03 мкмоль, 34,74 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 1 ч. Реакционную смесь лиофилизировали с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(3-ВЛАНпропил)-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (37,18 мг, 59,13 мкмоль, выход 53,0%, чистота 99,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,86–7,79 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,31–7,28 (м, 1H), 6,96 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,29–3,24 (м, 2H), 3,20 (к, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,04 (с, 9H), 1,92–1,80 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 497,2, 499,2 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-9

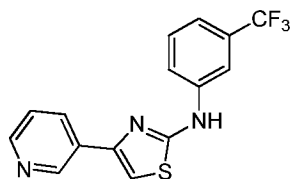


Стадия 1: 2-Бром-1-(3-пиридил)этанон



[00360] Смесь 1-(3-пиридил)этанона (1 г, 8,26 ммоль, 909,09 мкл, 1 экв.) в HBr/AcOH (10 мл) перемешивали при 28 °С. Смесь охлаждали до 0 °С, а затем по каплям добавляли Br_2 (1,33 г, 8,29 ммоль, 427,42 мкл, 1 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 28 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением 2-бром-1-(3-пиридил)этанона (2,2 г, 5,48 ммоль, выход 66,4%, чистота 70,0%, HBr) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,15 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,82 (дд, $J = 1,5, 4,9$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J = 4,8, 7,9$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 199,8, 201,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

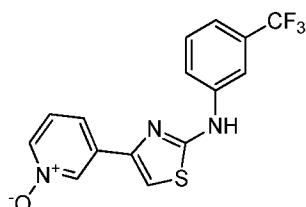
Стадия 2: 4-(3-Пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00361] К раствору 2-бром-1-(3-пиридил)этанона (300 мг, 1,07 ммоль, 1,2 экв., HBr) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (270 мг, 1,10 ммоль, 1,24 экв.) в ACN (4 мл) и H_2O (4 мл) добавляли KF (105 мг, 1,81 ммоль, 2,03 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь

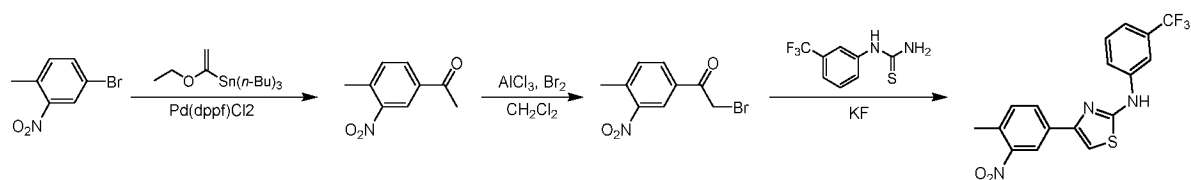
разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (300 мг, 840,28 мкмоль, выход 94,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,72 (с, 1H), 9,12 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,51 (дд, *J* = 1,5, 4,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,28 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 322,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(1-Оксидопиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

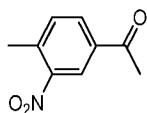


[00362] К раствору 4-(3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (300 мг, 840,28 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли *m*-CPBA (1,00 г, 4,64 ммоль, чистота 80%, 5,52 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 12 ч. Смесь гасили Na₂S₂O₃, разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (24,30 мг, 71,68 мкмоль, выход 8,5%, чистота 99,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (дд, *J* = 0,7, 6,4 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,56 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 6,6, 7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 338,1 [M+H]⁺.

I-11



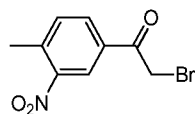
Стадия 1: 1-(4-Метил-3-нитрофенил)этанон



[00363] К раствору 4-бром-1-метил-2-нитробензола (2,0 г, 9,26 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (3,84 г, 10,63 ммоль, 3,59 мл, 1,15 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (338,70 мг, 462,89 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, обрабатывали 20 мл 2 н. соляной кислоты и перемешивали в течение 1 часа. Последнюю реакционную смесь доводили до pH = 8 используя водн. NaOH (15%). ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,27) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось два новых пятна. В смесь добавляли водн. KF (80 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3) и объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (из

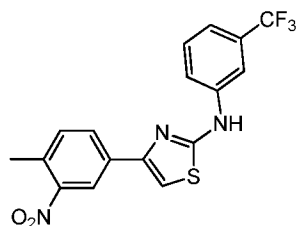
РЕ/ЕtОAc = от 1/0 до 5/1, $R_f = 0,30$) с получением 1-(4-метил-3-нитрофенил)этанона (1,43 г, 7,66 ммоль, выход 82,7%, чистота 96,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,42 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,57 (с, 3H);

Стадия 2: 2-Бром-1-(4-метил-3-нитрофенил)этанон



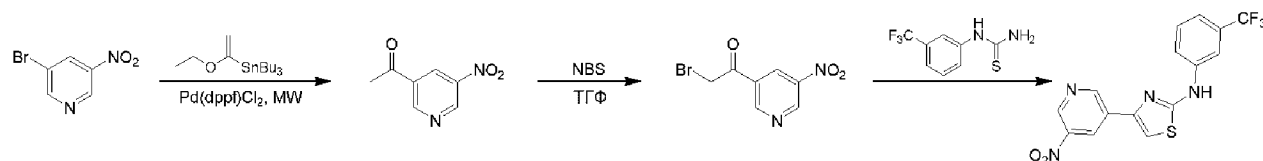
[00364] К раствору 1-(4-метил-3-нитрофенил)этанона (500 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.) в AcOH (15 мл) добавляли Br_2 (856,26 мг, 5,36 ммоль, 276,21 мкл, 2 экв.) и HBr (65,69 мг, 267,90 мкмоль, 8,46 мкл, чистота 33%, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °C в течении 12 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,51$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось два новых пятна. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водным раствором NaHCO_3 (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-1-(4-метил-3-нитрофенил)этанона (500 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,49 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J = 2,0, 7,8$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 2,58 (с, 3H);

Стадия 3: 4-(4-Метил-3-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

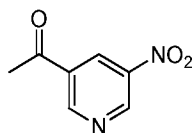


[00365] К раствору 2-бром-1-(4-метил-3-нитрофенил)этанона (500 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.) в MeCN (6 мл) и H_2O (6 мл) добавляли KF (135,08 мг, 2,32 ммоль, 1,2 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (426,66 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °C в течении 2 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,33$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали и разбавляли водой (80 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, $R_f = 0,33$) с получением 4-(4-метил-3-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (221,84 мг, 584,78 мкмоль, выход 30,2%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,45 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J = 1,6, 7,8$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 2,63 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-7

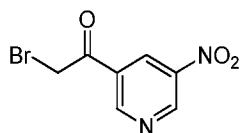


Стадия 1: 1-(5-Нитро-3-пиридил)этанон



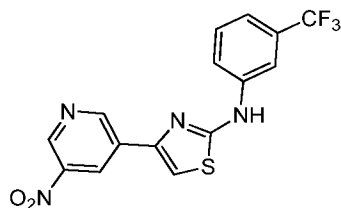
[00366] К раствору 3-бром-5-нитропиридина (500 мг, 2,46 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (172,89 мг, 246,31 мкмоль, 0,1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнан (1,10 г, 3,05 ммоль, 1,03 мл, 1,24 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 три раза и перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли 3 М раствором HCl (6 мл), затем перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 9-10 с помощью 15% раствора NaOH . Смесь выливали в насыщенный раствор KF (50 мл, 2 М), перемешивали в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2) с получением 1-(5-нитро-3-пиридил)этанона (360 мг, 2,06 ммоль, выход 83,6%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,57 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 9,47 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,86 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 2,81-2,66 (м, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 167,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-Бром-1-(5-нитро-3-пиридил)этанон

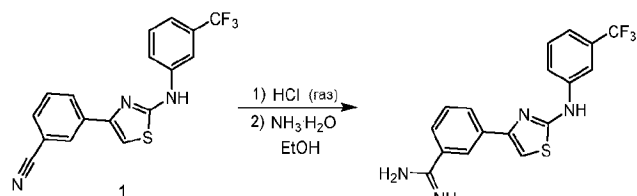


[00367] К перемешиваемому раствору 1-(5-нитро-3-пиридил)этанона (200 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NBS (451,89 мг, 2,54 ммоль, 2,22 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-бром-1-(5-нитро-3-пиридил)этанона (250 мг, 1,02 ммоль, выход 89,2%, чистота Н/О) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭС-ЖХМС m/z 245,1, 247,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

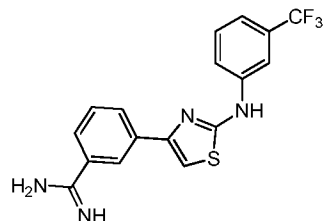
Стадия 3: 4-(5-Нитро-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00368] К перемешиваемому раствору 2-бром-1-(5-нитро-3-пиридил)этанона (200 мг, 816,23 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) и воде (5 мл) добавляли KF (56,99 мг, 980,86 мкмоль, 1,2 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (200 мг, 817,38 мкмоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 24 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)- ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 4-(5-нитро-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (150 мг, 393,92 мкмоль, выход 48,2%, чистота 96,2%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,39 (дд, J = 2,1, 11,1 Гц, 2H), 8,91 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 367,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

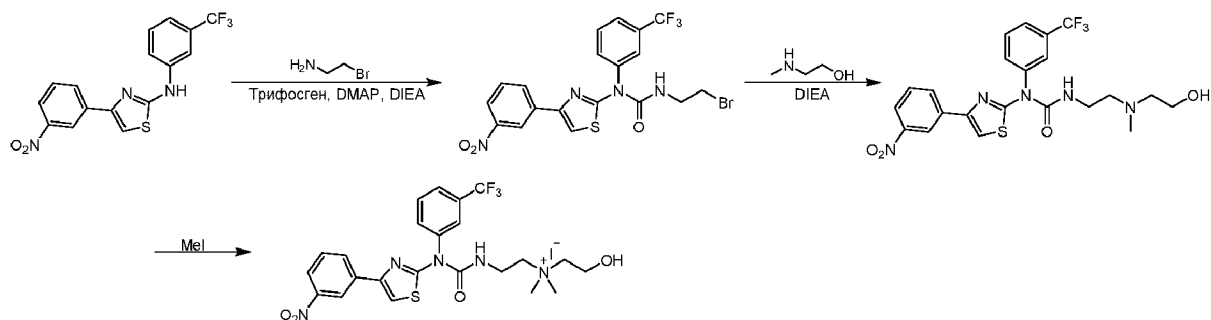


Стадия 1: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензамидин

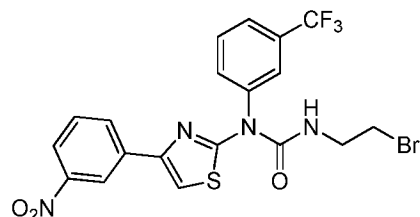


[00369] Хлороводородную кислоту (газ, 30 фунтов на квад. дюйм) барботировали в раствор 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрила (250 мг, 723,92 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) на бане с сухим льдом (-60 °С) в течение 10 мин. После удаления избытка HCl с помощью N₂ к вышеуказанной смеси по каплям добавляли NH₃·H₂O (13,65 г, 109,06 ммоль, 15 мл, чистота 28%, 150,65 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-50%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензамидина (28,63 мг, 64,79 мкмоль, выход 9,0%, чистота 98,5%, 2HCl) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,83 (с, 1H), 9,44 (с, 2H), 9,08 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,75–7,68 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,58 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 363,1 [M+H]⁺.

I-4



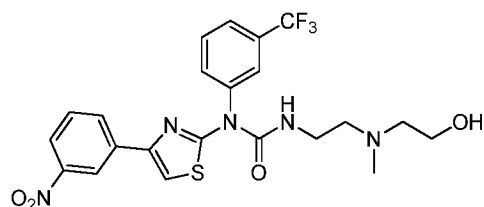
Стадия 1: 3-(2-Бромэтил)-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00370] К раствору 4-(3-нитрофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (450 мг, 862,24 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (332,63 мг, 1,12 ммоль, 1,3 экв.), DIEA (334,31 мг, 2,59 ммоль, 450,55 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь

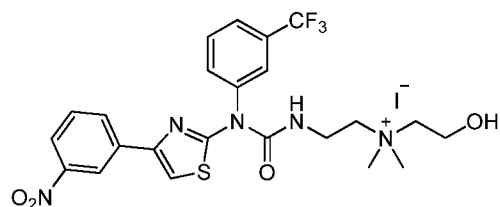
концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору 2-бромэтанамин (529,99 мг, 2,59 ммоль, 190,98 мкл, 3 экв., HBr) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (557,18 мг, 4,31 ммоль, 750,91 мкл, 5 экв.), DMAP (10,53 мг, 86,22 мкмоль, 0,1 экв.), (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35) с получением 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (180 мг, 296,91 мкмоль, выход 34,4%, чистота 85%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,14–8,08 (м, 2H), 7,98–7,91 (м, 3H), 7,89–7,83 (м, 1H), 7,83–7,78 (м, 1H), 7,65 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,40–7,32 (м, 1H), 3,69 (т, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,49–3,47 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 515,0, 517,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00371] К раствору 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (160 мг, 263,92 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (68,22 мг, 527,84 мкмоль, 91,94 мкл, 2 экв.) и 2-(метиламино)этанол (99,12 мг, 1,32 ммоль, 106,01 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После фильтрации фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (50 мг, 93,42 мкмоль, выход 35,4%, чистота 95,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,56 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,20–8,15 (м, 1H), 8,07 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,76–7,70 (м, 2H), 7,69–7,63 (м, 1H), 7,58 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,65–3,57 (м, 4H), 2,81 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,45 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 510,2 [M+H]⁺.

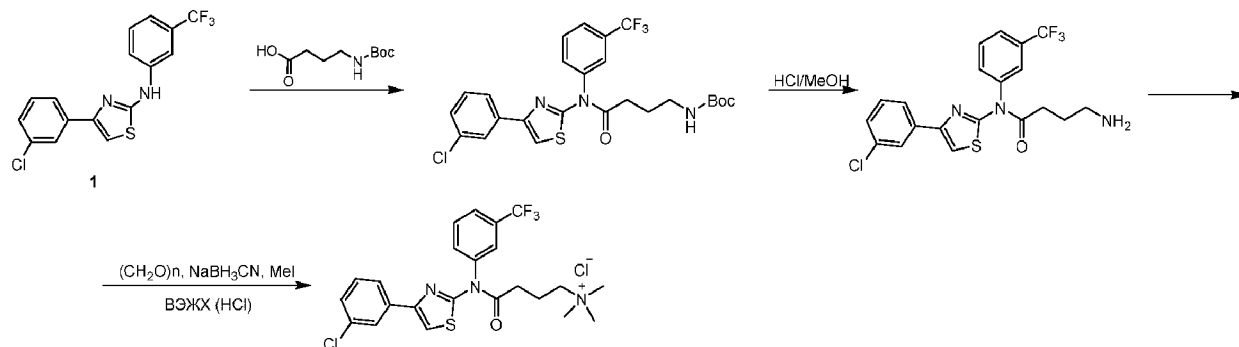
Стадия 3: 2-гидрокси-*N,N*-диметил-*N*-(2-(3-(4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)уреидо)этил)этанаммония йодид



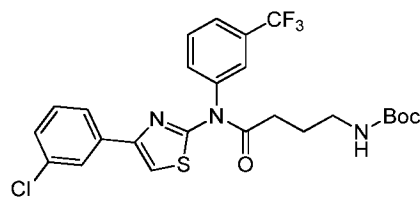
[00372] К раствору 3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (50 мг, 93,42 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли MeI (125,26 мг, 882,51 мкмоль, 54,94 мкл, 9,45 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. ТСХ (PE/EtOAc = 0/1, R_f = 0) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно.

Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который обрабатывали ACN (20 мл) и H₂O (30 мл), затем лиофилизировали с получением 2-гидрокси-*N,N*-диметил-*N*-(2-(3-(4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)уреидо)этил)этанаммония йодид (60,3 мг, 88,68 мкмоль, выход 94,9%, чистота 95,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,53 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, *J* = 2,1, 8,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 3,1 Гц, 2H), 7,77 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 3,84-3,78 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,28 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 524,2 [M-I]⁺.

I-29

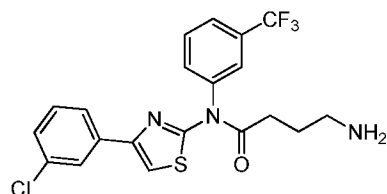


Стадия 1: трет-бутил *N*-[4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]-4-оксобутил]карбамат



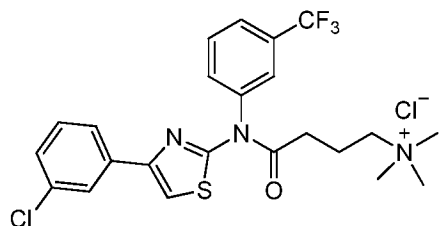
[00373] Смесь 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (1,3 г, 3,66 ммоль, 1 экв.), 4-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (893,65 мг, 4,40 ммоль, 1,2 экв., НАТУ (1,67 г, 4,40 ммоль, 1,2 экв.), ТЕА (1,11 г, 10,99 ммоль, 1,53 мл, 3 экв.) в ДМФА (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (РЕ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,18) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл), экстрагировали ЕтОАс (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕтОАс = 1/0 до 3/1, ТСХ: РЕ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,18) с получением трет-бутил *N*-[4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]-4-оксобутил]карбамата (500 мг, 879,64 мкмоль, выход 24,01%, чистота 95%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,89-7,79 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 2,88 (кв, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,22 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,30 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 540,2, 542,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-амино-*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-бутанамид

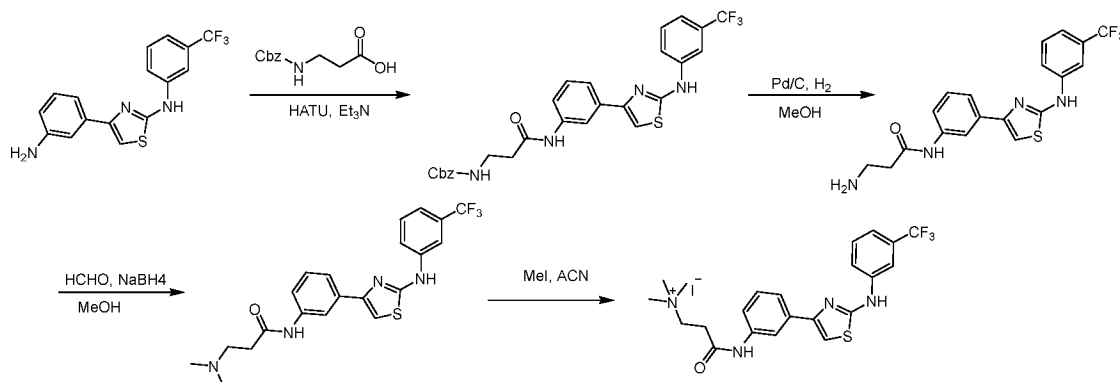


[00374] Смесь трет-бутил *N*-[4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]-4-оксобутил]карбамата (400 мг, 703,71 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (20 мл, 4 М) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали с получением 4-амино-*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]бутанамида (300 мг, 593,34 мкмоль, выход 84,32%, чистота 87%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,06–7,93 (м, 2H), 7,89–7,85 (м, 2H), 7,83–7,81 (м, 1H), 7,63–7,58 (м, 1H), 7,54 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,38–7,31 (м, 1H), 7,31–7,26 (м, 1H), 2,78 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,40–2,29 (м, 2H), 1,89–1,77 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 440,1, 442,1 [M+H]⁺.

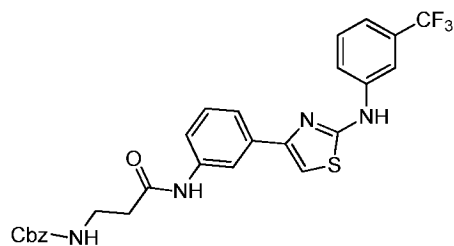
Стадия 3: 4-((4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)амино)-*N,N,N*-триметил-4-оксобутан-1-аммония хлорид



[00375] К раствору 4-амино-*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]бутанамида (300 мг, 593,34 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли TEA (600,40 мг, 5,93 ммоль, 825,86 мкл, 10 экв.), (CH₂O)_n (538,60 мг, 5,93 ммоль, 10 экв.) и натрия; цианоборанид (372,87 мг, 5,93 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали, получая *N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(диметиламино)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]бутанамида (неочищенный). К раствору *N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-4-(диметиламино)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]бутанамида (неочищенный) в MeCN (20 мл) добавляли MeI (504,00 мг, 3,55 ммоль, 221,05 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 часов. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 35%-55%, 10 мин.), с последующей лиофилизацией с получением 4-((4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)амино)-*N,N,N*-триметил-4-оксобутан-1-аммония хлорид (15,58 мг, 29,57 мкмоль, выход 5,0%, чистота 98,4%) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,10 (с, 1H), 8,00–7,96 (м, 1H), 7,93–7,91 (м, 2H), 7,87 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39–7,35 (м, 1H), 7,32–7,30 (м, 1H), 3,32–3,24 (м, 2H), 3,06 (с, 9H), 2,34 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,01–1,96 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 482,2, 484,2 [M-Cl]⁺.

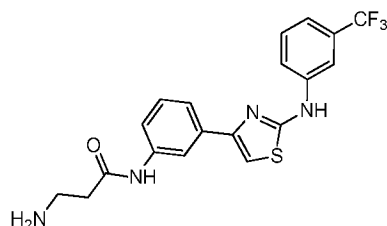


Стадия 1: Бензил *N*-[3-оксо-3-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]анилино]пропил]карбамат



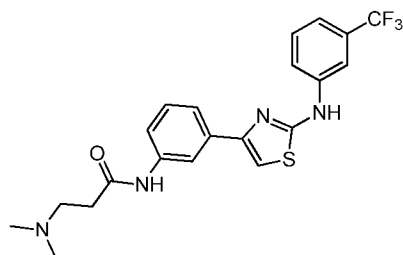
[00376] К раствору 4-(3-аминофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (350 мг, 991,51 мкмоль, 1 экв.), 3-(бензилоксикарбониламино)пропановой кислоты (265,60 мг, 1,19 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (754,01 мг, 1,98 ммоль, 2,0 экв.) и Et₃N (300,99 мг, 2,97 ммоль, 414,02 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 35 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/ 1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6) с получением бензил *N*-[3-оксо-3-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]анилино]пропил]карбамата (400 мг, 702,98 мкмоль, выход 70,9%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,64 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 8,05-7,91 (м, 1H), 7,62 -7,48 (м, 3H), 7,40-7,23 (м, 8H), 5,11-4,95 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,57-2,52 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 541,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-Амино-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]пропанамид



[00377] К раствору бензил *N*-[3-оксо-3-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]анилино]пропил]карбамата (400 мг, 702,98 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (1,87 г, чистота 10%) при перемешивании при 28°С в атмосфере H₂ (15 фунтов на квад. дюйм). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 24 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH=8/1, R_f = 0,2) показала, что образовалась новая точка и остался исходный материал. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=8/1, ТСХ: ДХМ/MeOH=8/1, R_f = 0,2) с получением 3-амино-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]пропанамид (60 мг, 140,25 мкмоль, выход 20,0%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,12 (с, 2H), 7,94 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,23 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,83-2,76 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 407,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-(Диметиламино)-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]пропанамид



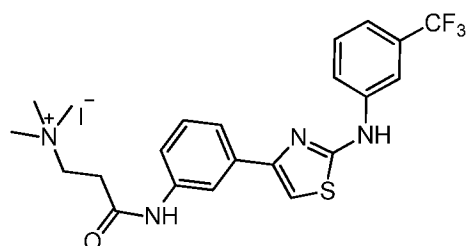
[00378] К раствору 3-амино-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]пропанамид (60 мг, 140,25 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли формальдегид (4,21 мг, 140,25 мкмоль, 3,86 мкл, 1 экв.).

Смесь перемешивали при 25 °С в течении 5 ч. К смеси добавляли NaBH_4 (5,31 мг, 140,25 мкмоль, 1 экв.) при перемешивании при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45–75%, 10 мин) с получением 3-(диметиламино)-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]пропанамида (18 мг, 39,36 мкмоль, выход 28,1%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 10,96 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,28 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 2,68-2,62 (м, 2H), 2,54-2,48 (м, 2H), 2,38 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 435,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 4:

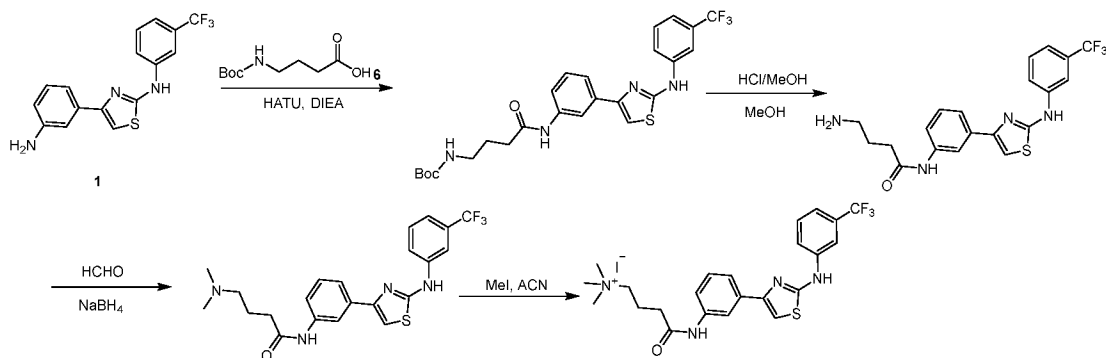
N-[3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]-3-

[BLAH(триметил)азанил]пропанамид



[00379] К раствору 3-(диметиламино)-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]пропанамида (18 мг, 39,36 мкмоль, 1 экв.) в ACN (10 мл) добавляли MeI (5,59 мг, 39,36 мкмоль, 2,45 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 2 ч. Раствор гасили водой (10 мл) и лиофилизировали, получая *N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]-3-[BLAH(триметил)-азанил]пропанамида. (21,65 мг, 37,56 мкмоль, выход 95,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,05 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,64–7,56 (м, 3H), 7,42–7,36 (м, 1H), 7,32–7,28 (м, 2H), 3,69 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,12 (с, 9H), 2,97 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 449,0 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-40

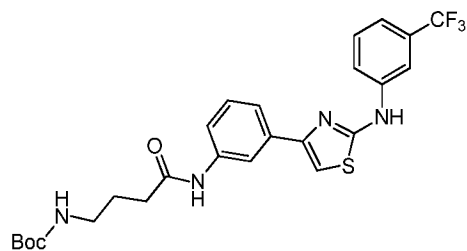


Стадия _____ 1:

трет-Бутил

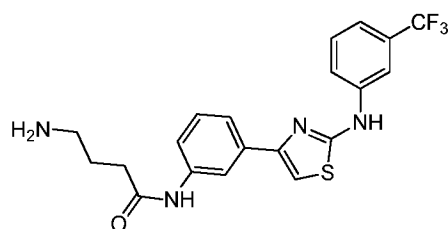
N-[4-оксо-4-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-

ил]анилино]бутил]карбамат



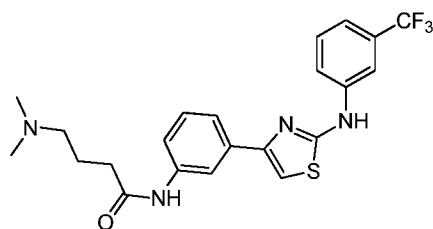
[00380] К раствору 4-(3-аминофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (300 мг, 849,87 мкмоль, 1 экв.) и 4-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (190,00 мг, 934,85 мкмоль, 1,1 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли НАТУ (646,29 мг, 1,70 ммоль, 2,0 экв.) и Et₃N (257,99 мг, 2,55 ммоль, 3,54,88 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,6) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили прибавлением H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 100/ 1 до 3/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,6) с получением *трет*-бутил *N*-[4-оксо-4-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]анилино]бутил]карбамата (420 мг, 766,47 мкмоль, выход 90,2%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,23 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,41 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 421,1 [M-Вос+H]⁺.

Стадия 2: 4-Амино-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]бутанамид



[00381] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-оксо-4-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]анилино]бутил]карбамата (420 мг, 766,47 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли HCl/MeOH (4M, 8 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением 4-амино-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]бутанамида (380 мг, 748,50 мкмоль, выход 97,7%, чистота 90,0%, HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,83 (широкий с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,63 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 3H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,24-7,23 (м, 1H), 6,70-6,63 (м, 1H), 3,89-3,56 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,52 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 421,0 [M+H]⁺.

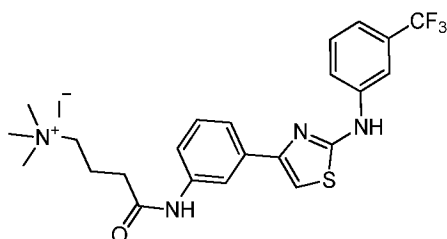
Стадия 3: 4-(Диметиламино)-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]бутанамид



[00382] К раствору 4-амино-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]бутанамида (50 мг, 107,03 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли формальдегид (26,06 мг, 321,08 мкмоль, 23,91 мкл, чистота

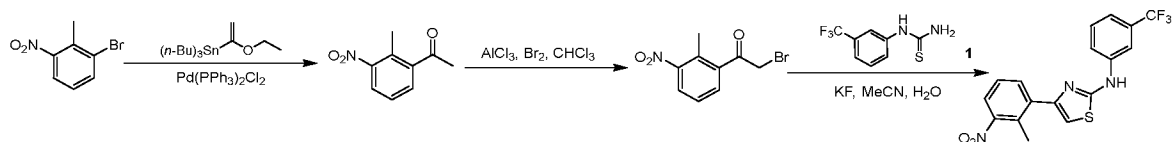
37%, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. К смеси добавляли $NaBH_4$ (12,15 мг, 321,08 мкмоль, 3 экв.) при перемешивании при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин) и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 25%-55%, 8 мин) с получением 4-(диметиламино)-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]бутанамида (15 мг, 28,82 мкмоль, выход 26,9%, чистота 95,0%, FA) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,66 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,21 (д, $J = 9,6$ Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,63-7,49 (м, 3H), 7,40-7,26 (м, 3H), 2,40-2,30 (м, 4H), 2,19 (с, 6H), 1,79-1,71 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 449,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: *N*-[3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]-4-[BLAH(триметил)-азанил]бутанамид

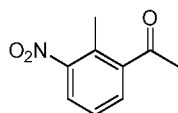


[00383] К раствору 4-(диметиламино)-*N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]бутанамида (15 мг, 31,77 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли MeI (22,55 мг, 158,86 мкмоль, 9,89 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. Смесь лиофилизировали, получая *N*-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]-4-[BLAH(триметил)-азанил]бутанамид (17,73 мг, 29,76 мкмоль, выход 93,7%, чистота 99,1%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,71 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,19 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 8,00 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,08 (с, 9H), 2,47-2,41 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 463,0 $[M-I]^+$.

I-15



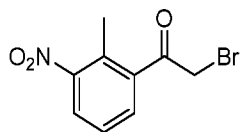
Стадия 1: 1-(2-Метил-3-нитрофенил)этанон



[00384] К раствору 1-бром-2-метил-3-нитробензола (1 г, 4,63 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (1,75 г, 4,85 ммоль, 1,64 мл, 1,05 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (324,90 мг, 462,89 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N_2 в течении 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С, обрабатывали HCl (2 М, 2,44 мл, 1,05 экв.) и перемешивали в течение 1 часа. pH доводили примерно до 9, постепенно добавляя раствор NaOH. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,55$) с получением 1-(2-метил-3-нитрофенил)этанона (750 мг, 3,77 ммоль, выход 81,4%, чистота 90,0%) в виде светло-желтого

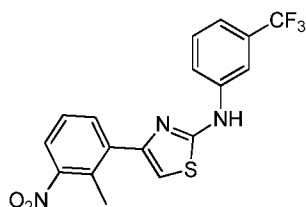
твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,98 (дд, $J = 3,4, 7,8$ Гц, 2H), 7,56 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,37 (с, 3ч)

Стадия 2: 2-Бром-1-(2-метил-3-нитрофенил)этанон



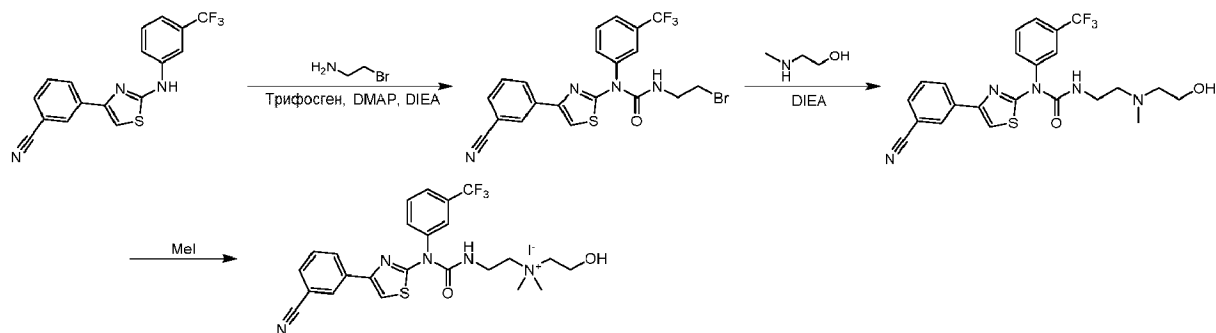
[00385] К раствору 1-(2-метил-3-нитрофенил)этанона (350 мг, 1,95 ммоль, 1 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли HBr (32,93 мг, 195,34 мкмоль, 22,10 мкл, чистота 48,0%, 0,1 экв.) и Br_2 (624,35 мг, 3,91 ммоль, 201,40 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течении 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2-бром-1-(2-метил-3-нитрофенил)этанона (350 мг, 1,36 ммоль, выход 69,4%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,11 (дд, $J = 2,9, 8,1$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,74 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

Стадия 3: 4-(2-Метил-3-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

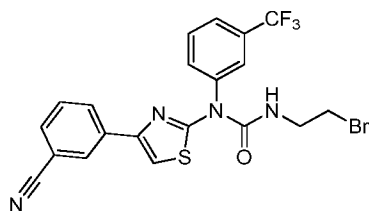


[00386] К раствору 2-бром-1-(2-метил-3-нитрофенил)этанона (300 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (256,00 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в MeCN (2 мл) и H_2O (2 мл), добавляли KF (81,04 мг, 1,39 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от $\text{PE/EtOAc} = 100/1$ до 2/1, ТСХ: $\text{PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,50$) с получением 4-(2-метил-3-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (240 мг, 632,65 мкмоль, выход 54,4%, чистота 100,0%) в виде твёрдого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,80 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,77–7,73 (м, 2H), 7,63 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,50–7,41 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), м, 2H), 7,38 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 2,57 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-16

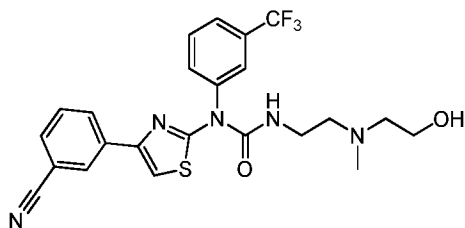


Стадия 1: 3-(2-Бромэтил)-1-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



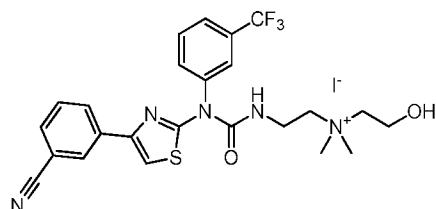
[00387] К раствору 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрила (200 мг, 486,48 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (188,62 мг, 1,46 ммоль, 254,20 мкл, 3 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (250 мг, 842,46 мкмоль, 1,73 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору 2-бромэтанамина (498,37 мг, 2,43 ммоль, 5 экв., HBr), DIEA (188,62 мг, 1,46 ммоль, 254,20 мкл, 3 экв.) и DMAP (5,94 мг, 48,65 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли (4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Раствор гасили добавлением нас. водн. NaHCO₃ (3 мл), разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 200/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40) с получением 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (140 мг, 245,90 мкмоль, выход 50,6%, чистота 87%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,84–7,79 (м, 1H), 7,78–7,69 (м, 2H), 7,68–7,58 (м, 2H), 7,54–7,48 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 3,90 (к, J = 5,7 Гц, 2H), 3,69–3,59 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 495,0, 497,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: **1-[4-(3-Цианофенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина**



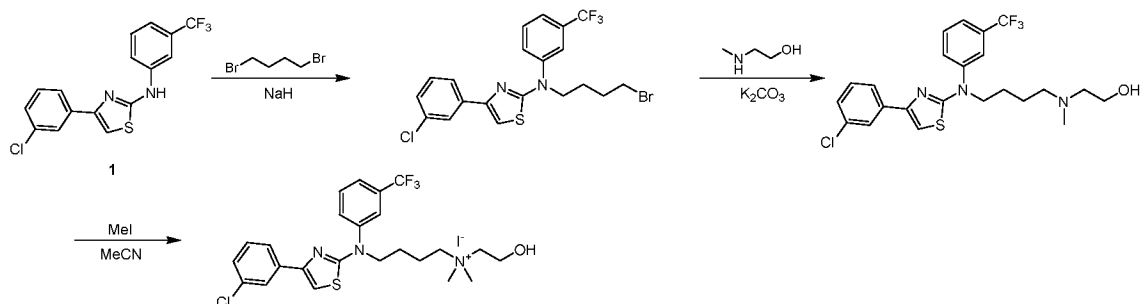
[00388] К раствору 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (140 мг, 245,90 мкмоль, 1 экв.) и 2-(метиламино)этанола (184,70 мг, 2,46 ммоль, 197,54 мкл, 10 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли DIEA (63,56 мг, 491,81 мкмоль, 85,66 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 48 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 1-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (80 мг, 163,43 мкмоль, выход 66,5%, чистота 100%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,38 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,84–7,77 (м, 1H), 7,75–7,69 (м, 2H), 7,67–7,57 (м, 2H), 7,54–7,48 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,61–3,50 (м, 4H), 2,67 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,24 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 490,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: **1-[4-(3-Цианофенил)тиазол-2-ил]-3-(2-ВЛАНэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина**

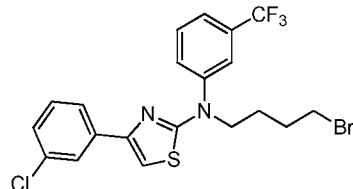


[00389] К раствору 1-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]-3-[2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (80 мг, 163,43 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли MeI (231,97 мг, 1,63 ммоль, 101,74 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь без дополнительной очистки разбавляли водой (10 мл), затем лиофилизировали с получением 1-[4-(3-цианофенил)тиазол-2-ил]-3-(2-ВЛАНэтил)-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина (86,8 мг, 137,46 мкмоль, выход 84,1%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,98–7,95 (м, 2H), 7,91–7,80 (м, 4H), 7,71 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,31 (т, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,55 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,50–3,46 (м, 2H), 3,43–3,40 (м, 2H), 3,10 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 504,2 $[\text{M-I}]^+$.

I-42

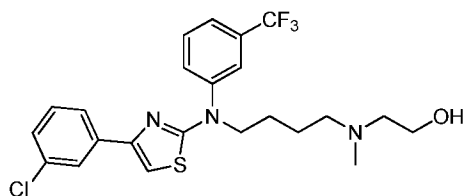


Стадия 1: N-(4-Бромбутил)-4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00390] К перемешиваемому раствору 4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 281,87 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (13,53 мг, 338,24 мкмоль, 60%, 1,2 экв.) при 0 °С в течение 0,5 ч, затем к реакционной смеси добавляли 1,4-дибромбутан (73,03 мг, 338,24 мкмоль, 40,80 мкл, 1,2 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 2,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, ТСХ: PE/EtOAc) = 5/1, $R_f = 0,68$) с получением N-(4-бромбутил)-4-(3-хлорфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (60 мг, 116,38 мкмоль, выход 41,3%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,85 (т, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J = 1,6, 6,0$ Гц, 2H), 7,65–7,61 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,35–7,30 (м, 1H), 7,30–7,28 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,13 (т, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,49 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,05–1,99 (м, 2H), 1,97–1,89 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 488,7, 490,7 $[\text{M+H}]^+$.

Стадия 2: 2-[4-[N-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]-бутилметиламино]этанол

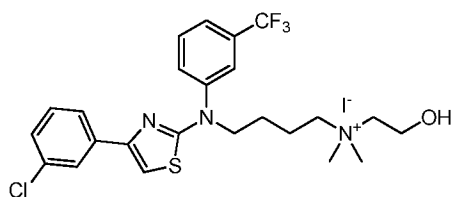


[00391] К перемешиваемому раствору *N*-(4-бромбутил)-4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (50 мг, 96,98 мкмоль, 1 экв.) и 2-(метиламино)этанола (36,42 мг, 484,91 мкмоль, 38,95 мкл, 5 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли DIEA (37,60 мг, 290,95 мкмоль, 50,68 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течении 48 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин) с получением 2-[4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]бутилметиламино]этанола (45 мг, 91,12 мкмоль, выход 93,96%, чистота 98%) в виде белой смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,85 (с, 1H), 7,73–7,68 (м, 2H), 7,64–7,61 (м, 1H), 7,61–7,55 (м, 2H), 7,35–7,30 (м, 1H), 7,28 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,10 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,62 (т, *J* = 5,1 Гц, 2H), 2,60 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,60 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), г, *J* = 5,3 Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,68 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 483,9, 485,9 [M+H]⁺.

Стадия _____ 3:

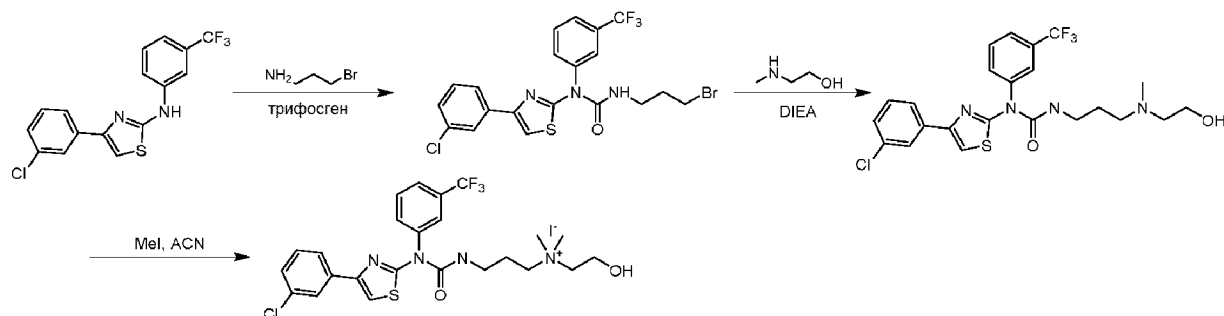
2-[BLAH-4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-

(трифторметил)анилино]бутил]диметилазанил]этанола

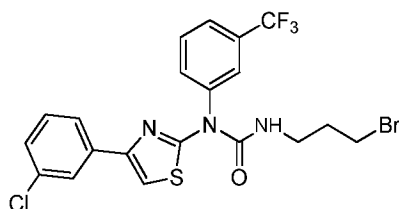


[00392] К перемешиваемому раствору 2-[4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]бутилметиламино]этанола (45 мг, 91,12 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (129,33 мг, 911,20 мкмоль, 56,73 мкл, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течении 1 ч. Реакционную смесь лиофилизировали с получением 2-[BLAH-4-[*N*-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-(трифторметил)анилино]бутил]диметилазанил]этанола (28,95 мг, 45,02 мкмоль, выход 49,4%, чистота 97,3%) в виде не совсем белой смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,02–7,98 (м, 1H), 7,93–7,90 (м, 1H), 7,87–7,82 (м, 2H), 7,78–7,70 (м, 2H), 7,46–7,42 (м, 2H), 7,37 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,25 (т, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,14–4,07 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,36 (д, *J* = 2,7 Гц, 2H), 3,35-3,34 (м, 2H), 3,03 (с, 6H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,69-1,63 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 498,1, 500,1 [M-I]⁺.

I-26

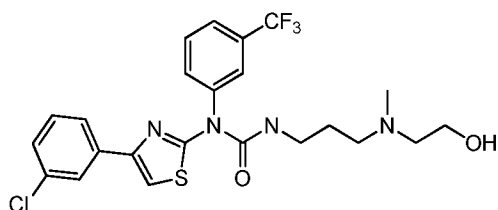


Стадия 1: 3-(3-Бромпропил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)-фенил]мочевина



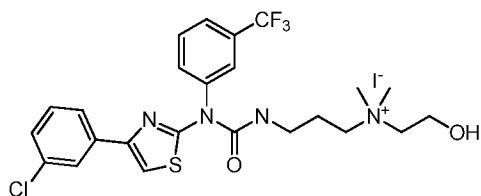
[00393] К перемешиваемому раствору 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 535,55 мкмоль, 1 экв.) и бис(трихлорметил)карбоната (190,71 мг, 642,66 мкмоль), 1,2 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли DIEA (207,65 мг, 1,61 ммоль, 279,85 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая 4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем в раствор 3-бромпропан-1-амин (369,54 мг, 2,68 ммоль, 5 экв.), DIEA (207,65 мг, 1,61 ммоль, 279,85 мкл, 3 экв.) и DMAP (6,54 мг, 53,55 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (9 мл) добавляли 4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (3 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) с получением 3-(3-бромпропил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (275 мг, 522,67 мкмоль, выход 97,6%, чистота 98,6%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,07 (с, 1H), 7,79 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 3,63 (к, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,57 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,26-2,17 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 517,0, 519,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: **1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-[2-гидроксиэтил(метил)амино]пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина**



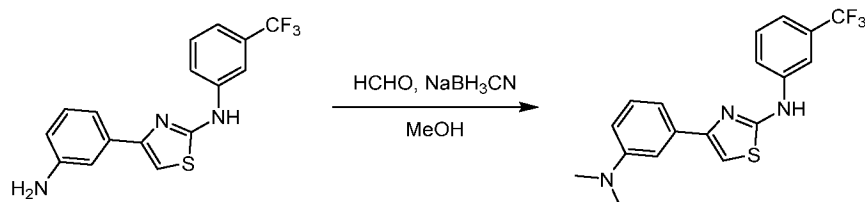
[00394] К перемешиваемому раствору 3-(3-бромпропил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (275 мг, 522,67 мкмоль, 1 экв.) и 2-(метиламино)этанола (274,80 мг, 3,66 ммоль, 293,91 мкл, 7 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли DIEA (202,65 мг, 1,57 ммоль, 273,12 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 ч. Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-[2-гидроксиэтил(метил)амино]пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (100 мг, 193,58 мкмоль, выход 37,0%, чистота 99,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 7,94–7,88 (м, 2H), 7,85–7,80 (м, 1H), 7,79–7,75 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,17 (т, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,32 (т, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,39-3,34 (м, 2H), 3,19 (к, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,33 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,26 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,57 (к, *J* = 6,5 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 513,2, 515,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: **1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-[BLAH-(2-гидроксиэтил)-диметилазанил]пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина**

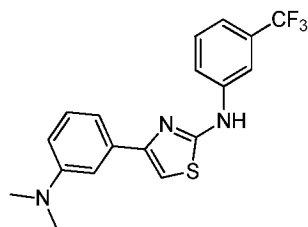


[00395] К перемешиваемому раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-[2-гидроксиэтил(метил)амино]пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (50 мг, 97,47 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (8 мл) медленно добавляли MeI (69,17 мг, 487,35 мкмоль, 30,34 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 ч. Растворитель удаляли с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[3-[BLAH-(2-гидроксиэтил)-диметилазанил]пропил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (37 мг, 56,50 мкмоль, выход 58,0%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,95–7,92 (м, 1H), 7,86–7,82 (м, 1H), 7,81–7,77 (м, 1H), 7,75 (м с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,31–7,27 (м, 1H), 6,94 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,28 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,39–3,35 (м, 3H), 3,30 (с, 1H), 3,30–3,28 (м, 1H), 3,19 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,06 (с, 6H), 1,88 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 527,2 $[\text{M-I}]^+$.

I-30

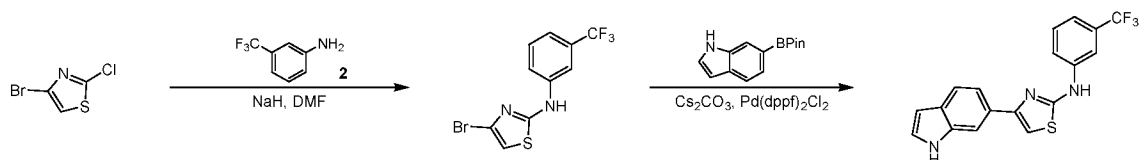


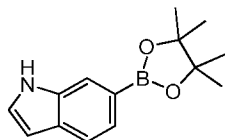
Стадия 1: 4-[3-(Диметиламино)фенил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



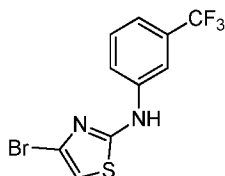
[00396] К раствору 4-(3-аминофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (240 мг, 679,89 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли HCHO (133 мг, 4,43 ммоль, 6,51 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 12 ч. Добавляли NaBH_3CN (128 мг, 2,04 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течении 3 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония) об/об]-ACN]; В%: 52%-85%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-[3-(диметиламино)фенил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (21,04 мг, 57,90 мкмоль, выход 8,5%, чистота 100,0%) в виде коричневой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,62 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,62–7,56 (м, 1H), 7,55–7,49 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,26 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,22–7,15 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 2,93 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 364,2 $[\text{M+H}]^+$.

I-23

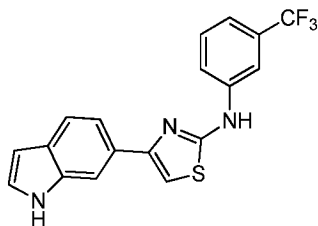


Стадия 1: 6-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол

[00397] К раствору 6-бром-1H-индола (500 мг, 2,55 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли KOAc (750,92 мг, 7,65 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (186,62 мг, 255,04 мкмоль, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (777,19 мг, 3,06 ммоль, 1,2 экв.). Через смесь барботировали N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 100°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35) с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (500 мг, 1,95 ммоль, выход 76,6%, чистота 95%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,23 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,70–7,63 (м, 1H), 7,62–7,54 (м, 1H), 6,57 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 1,39 (с, 12H); ЭС-ЖХМС m/z 244,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-Бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

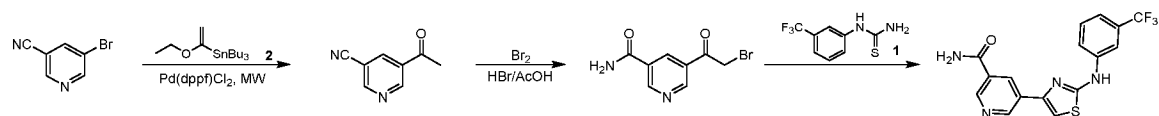
[00398] К перемешиваемому раствору 3-(трифторметил)анилина (150 мг, 930,96 мкмоль, 116,28 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaNH (75,00 мг, 1,88 ммоль, 60% в минеральном масле, 2,01 экв.) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 4-бром-2-хлортиазол (225,00 мг, 1,13 ммоль, 1,22 экв.), затем перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) с получением 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 160,31 мкмоль, выход 17,2%, чистота 51,8%) в виде коричневого масла. ЭС-ЖХМС m/z 323,1, 325,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(1H-Индол-6-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

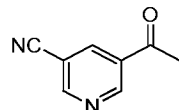
[00399] К раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (36,10 мг, 141,07 мкмоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл), добавляли Pd(dppf)Cl₂ (9,38 мг, 12,82 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (83,57 мг, 256,49 мкмоль, 2 экв.) и 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (80,00 мг, 128,24 мкмоль, 1 экв.). Через смесь барботировали N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 100°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 4-(1H-индол-6-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (19,11 мг, 51,58 мкмоль, выход

40,2%, чистота 97,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,21 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,97–7,91 (м, 2H), 7,60–7,55 (м, 3H), 7,38 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 6,44 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 360,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-17

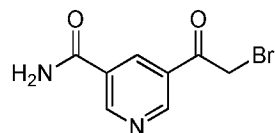


Стадия 1: 5-Ацетилпиридин-3-карбонитрил



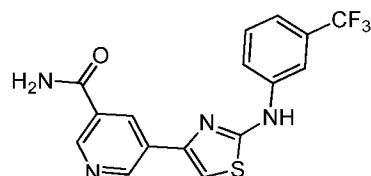
[00400] К раствору 5-бромпиридин-3-карбонитрила (1,5 г, 8,20 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (575,31 мг, 819,65 мкмоль, 0,1 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнан (4,6 г, 12,74 ммоль, 4,30 мл, 1,55 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 три раза и перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли 3 М раствором HCl (12 мл), затем перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 9–10 с помощью 15% раствора NaOH . Смесь выливали в KF (50 мл, 2 М), перемешивали в течение 1 ч и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от $\text{PE/EtOAc} = 100/1$ до 2/1, TCX : $\text{PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,2$) с получением 5-ацетилпиридин-3-карбонитрила (750 мг, 5,13 ммоль, выход 62,6%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 9,31 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 9,24 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,81 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 2,67 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 147,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-(2-Бромацетил)пиридин-3-карбоксамид



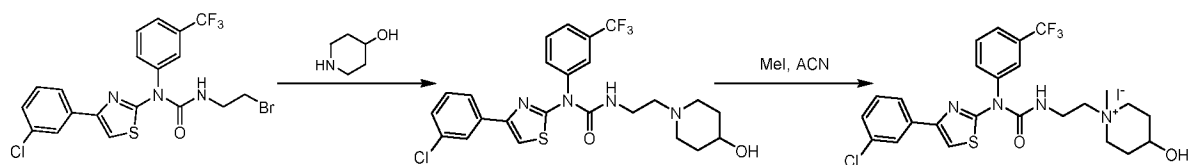
[00401] К перемешиваемому раствору 5-ацетилпиридин-3-карбонитрила (50 мг, 342,12 мкмоль, 1 экв.) в HBr/AcOH (2 мл) добавляли Br_2 (109,35 мг, 684,25 мкмоль, 35,27 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 5-(2-бромацетил)пиридин-3-карбоксамид (80 мг, 246,94 мкмоль, выход 72,2%, чистота Н/О, HBr) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС m/z 242,8, 244,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбоксамид

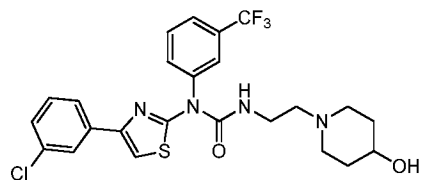


[00402] К перемешиваемому раствору 5-(2-бромацетил)пиридин-3-карбоксамид (80 мг, 246,94 мкмоль, 1 экв., HBr) в ACN (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавляли KF (17,22 мг, 296,32 мкмоль, 1,2 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (75 мг, 306,52 мкмоль, 1,24 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 часов. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 3 н. раствор HCl (15 мл), затем перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка,

который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.)-ACN]; В%: 40%-60%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида (60 мг, 164,68 мкмоль, выход 66,7%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 9,24 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,66 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,88 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 364,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

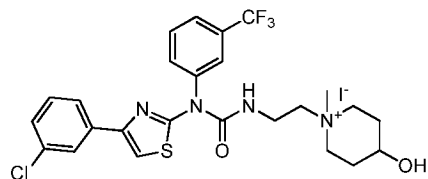
I-20

Стадия 1: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(4-гидрокси-1-пиперидил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00403] К раствору 3-(2-бромэтил)-1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (340 мг, 538,88 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (208,94 мг, 1,62 ммоль, 281,59 мкл, 3 экв.) и пиперидин-4-ол (1,09 г, 10,78 ммоль, 20 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(4-гидрокси-1-пиперидил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (50 мг, 95,24 мкмоль, выход 17,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 7,93 (широкий с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86–7,81 (м, 1H), 7,80–7,76 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,42–7,35 (м, 1H), 7,34–7,27 (м, 1H), 7,00 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,39 (дд, $J = 4,5, 8,9$ Гц, 1H), 3,23 (к, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,65 (д, $J = 11,7$ Гц, 2H), 2,37 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,62 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 1,26 (к, $J = 9,1$ Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 525,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

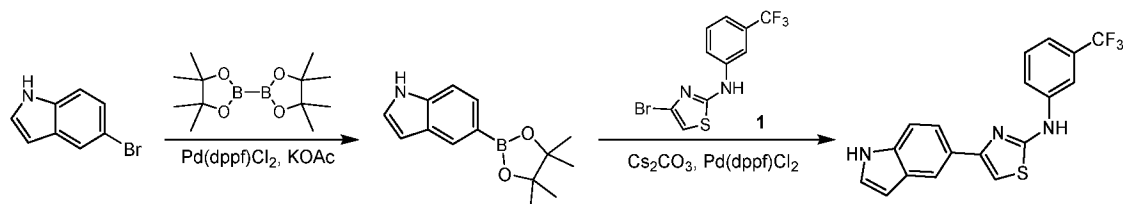
Стадия 2: 1-[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-1-ий-1-ил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



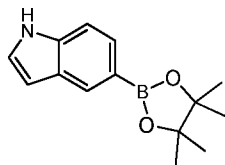
[00404] К раствору 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(4-гидрокси-1-пиперидил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (25 мг, 47,62 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли MeI (34,00 мг, 239,54 мкмоль, 14,91 мкл, 5,03 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Раствор гасили добавлением воды (10 мл) и затем лиофилизировали с получением 1-[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-3-[2-(4-гидрокси-1-

метилпиперидин-1-ий-1-ил)этил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (21,22 мг, 38,66 мкмоль, выход 81,2%, чистота 98,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,99–7,92 (м, 2H), 7,87–7,79 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60–7,53 (с м, 1H), 7,38–7,32 (м, 1H), 7,31–7,25 (м, 1H), 6,97 (широкий с, 1H), 5,16–5,06 (м, 1H), 3,73–3,83 (м, 1H), 3,53 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,50–3,35 (м, 6H), 3,05 (д, $J=8,1$ Гц, 3H), 1,90–2,01 (м, 2H), 1,64–1,76 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 539,2 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

I-54

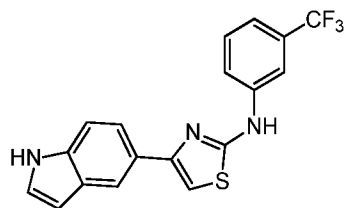


Стадия 1: 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол

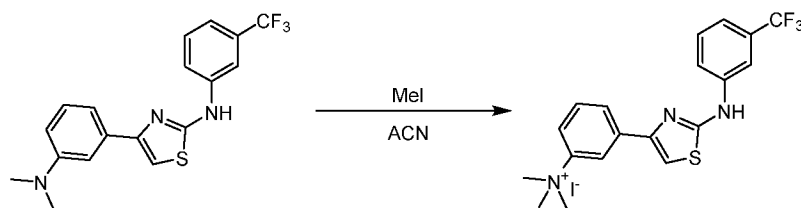
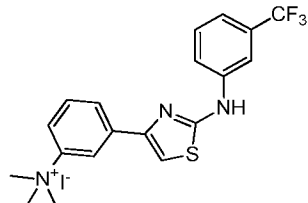


[00405] К смеси 5-бром-1H-индола (1 г, 5,10 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,42 г, 5,61 ммоль, 1,1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (373,24 мг, 510,09 мкмоль, 0,1 экв.) и AcOK (1,00 г, 10,20 ммоль, 2 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 3 раза и смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от $\text{PE}/\text{EtOAc} = 1/0$ до $3/1$, ТСХ: $\text{PE}/\text{EtOAc} = 5/1$, $R_f = 0,7$) с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (783 мг, 3,22 ммоль, выход 63,1%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 1,38 (с, 12H); ЭС-ЖХМС m/z 244,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

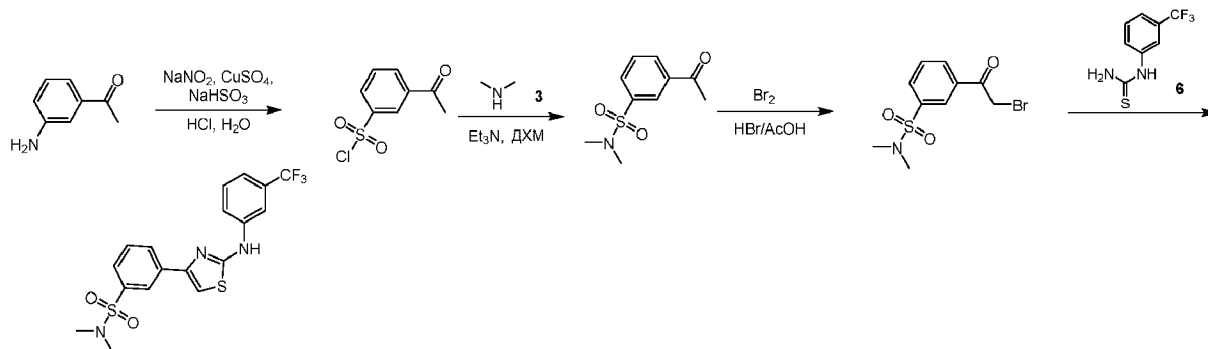
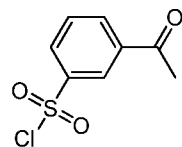
Стадия 2: 4-(1H-Индол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00406] К раствору 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (90 мг, 278,52 мкмоль, 1 экв.) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (81,25 мг, 334,23 мкмоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20,38 мг, 27,85 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (181,50 мг, 557,05 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере N_2 в течении 5 ч. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(1H-индол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (48,46 мг, 133,50 мкмоль, выход 47,9%, чистота 99,0%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,19 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (дд, $J = 8,56, 1,47$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,31$ Гц, 1H), 7,35–7,51 (м, 3H), 7,29 (д, $J = 7,83$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 2,69$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,61 (широкий с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z

360,0 [M+H]⁺.**I-55****Стадия 1: Триметил-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]аммоний**

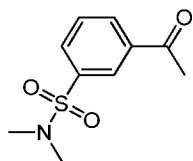
[00407] К раствору 4-[3-(диметиламино)фенил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (40 мг, 108,97 мкмоль, 1 экв.) в ACN (6 мл) добавляли MeI (495,00 мг, 3,49 ммоль, 217,11 мкл, 32,00 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течении 1 ч. Раствор гасили добавлением воды (10 мл) и лиофилизировали, получая триметил-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]аммоний (36,07 мг, 91,29 мкмоль, выход 83,8%, чистота 95,8%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J* = 2,3, 8,6 Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 3H), 7,59 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,68 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 378,2 [M-I]⁺.

I-56**Стадия 1: 3-Ацетилбензолсульфонилхлорид**

[00408] К раствору 1-(3-аминофенил)этанона (4 г, 29,59 ммоль, 1 экв.) в HCl (12 М, 60,00 мл, 24,33 экв.) добавляли смесь NaNO₂ (4,08 г, 59,19 ммоль, 2 экв.) в H₂O (20 мл) при перемешивании при 0 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. В смесь добавляли CuSO₄ (472,35 мг, 2,96 ммоль, 0,1 экв.) и NaHSO₃ (30,80 г, 295,94 ммоль, 10 экв.) при перемешивании при 0 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,6) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-ацетилбензолсульфонилхлорида (2,2 г, 9,56 ммоль, выход 32,3%, чистота 95,0%) в виде белого твердого

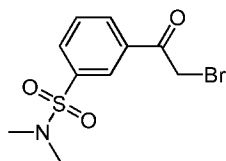
вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,13 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).

Стадия 2: 3-Ацетил-*N,N*-диметилбензолсульфонамид



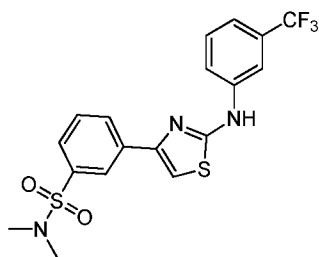
[00409] К раствору 3-ацетилбензолсульфонилхлорида (1 г, 4,34 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли DIEA (1,68 г, 13,03 ммоль, 2,27 мл, 3 экв.) и *N*-метилметанамин (425,14 мг, 5,21 ммоль, 1,2 экв., HCl). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,4$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-ацетил-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (854 мг, 3,38 ммоль, выход 77,8%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,29 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,19–8,13 (м, 1H), 8,00 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,85–7,80 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,64 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 227,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 3-(2-Бромацетил)-*N,N*-диметилбензолсульфонамид



[00410] К раствору 3-ацетил-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (854 мг, 3,38 ммоль, 1 экв.) в AcOH (5 мл) добавляли HBr (3 мл, чистота 33%) и Br_2 (594,48 мг, 3,72 ммоль, 191,77 мкл, 1,1 экв.) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0 °С в атмосфере N_2 в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,45$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 6/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,45$) с получением 3-(2-бромацетил)-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (360 мг, 1,12 ммоль, выход 33,0%, чистота 95,0%), как белое твердое вещество. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,88–7,81 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 2,67–2,62 (м, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 307,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

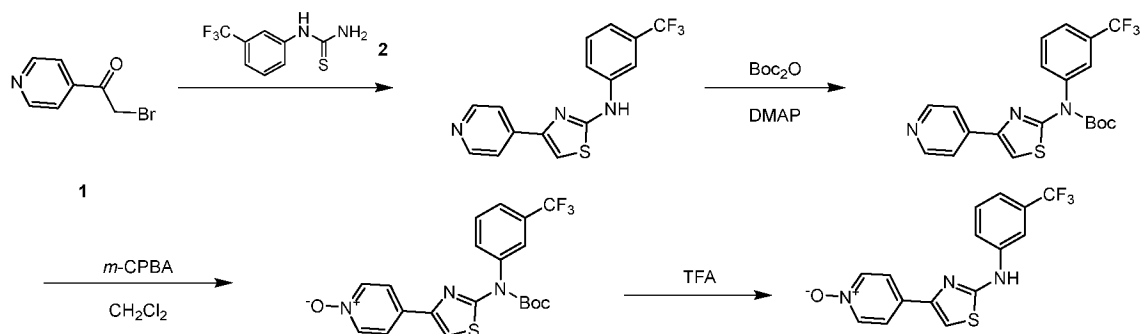
Стадия 4: *N,N*-Диметил-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-бензолсульфонамид



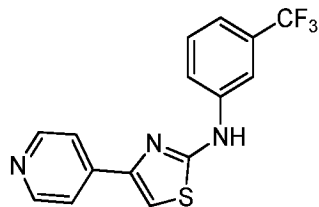
[00411] К раствору 3-(2-бромацетил)-*N,N*-диметилбензолсульфонамида (30 мг, 93,08 мкмоль, 1 экв.) в ACN (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (25,05 мг, 102,39 мкмоль, 1,1

экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью ACN/H₂O (1:1) с получением *N,N*-диметил-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензолсульфонамида (33,3 мг, 76,24 мкмоль, выход 81,9%, чистота 97,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,49 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,74 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 428,0 [M+H]⁺.

I-57

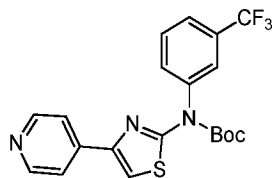


Стадия 1: 4-(4-Пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00412] Смесь 2-бром-1-(4-пиридил)этанона (400 мг, 1,14 ммоль, 1 экв., HBr), [3-(трифторметил)фенил]тиомочевин (278,70 мг, 1,14 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, перемешивали при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,54) с получением 4-(4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (170 мг, 529,07 мкмоль, выход 46,4%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,70–8,65 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,77–7,73 (м, 2H), 7,68 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,39–7,30 (м, 2H), 7,16 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 322,2 [M+H]⁺.

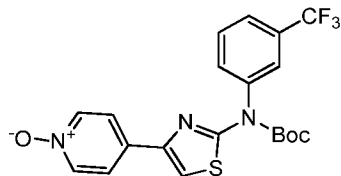
Стадия 2: *трет*-Бутил *N*-[4-(4-пиридил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



[00413] К раствору 4-(4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (150 мг, 466,82 мкмоль, 1 экв.), Boc₂O (305,65 мг, 1,40 ммоль, 321,73 мкл, 3 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли DMAP (57,03 мг, 466,82 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил *N*-[4-(4-пиридил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (190 мг, 450,84

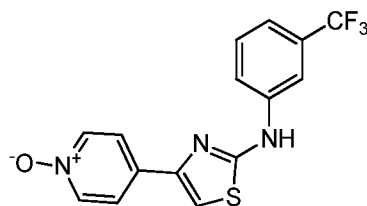
мкмоль, выход 96,5%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,40–8,36 (м, 2H), 7,55 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,50–7,44 (м, 2H), 7,38 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34–7,31 (м, 2H), 7,27 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *трет*-Бутил *N*-[4-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



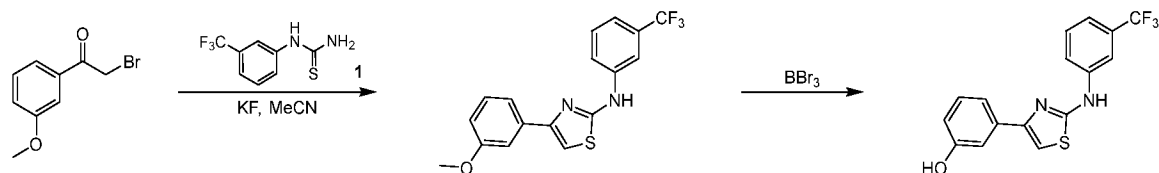
[00414] Смесь *трет*-бутил *N*-[4-(4-пиридил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (170 мг, 403,38 мкмоль, 1 экв.), *m*-CPBA (409,47 мг, 2,02 ммоль, 85%, 5 экв.) в ДХМ (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 56%-76%, 9 мин) с последующей лиофилизацией с получением *трет*-бутил *N*-[4-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (50 мг, 114,30 мкмоль, выход 28,3%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,67 (с, 2H), 7,96–7,84 (м, 2H), 7,75 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,66 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 1,48 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 438,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-(1-Оксидопиридин-1-ий-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

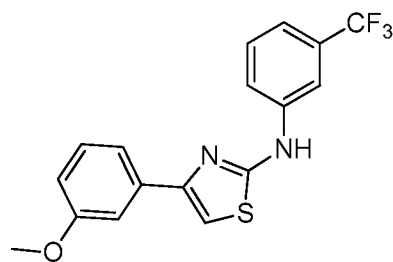


[00415] Смесь *трет*-бутил *N*-[4-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (50 мг, 114,30 мкмоль, 1 экв.), TFA (13,03 мг, 114,30 мкмоль, 8,46 мкл, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 41%-61%, 9 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-(1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (20 мг, 57,75 мкмоль, выход 50,5%, чистота 97,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,64 (с, 1H), 7,21 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,73 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,31 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-18

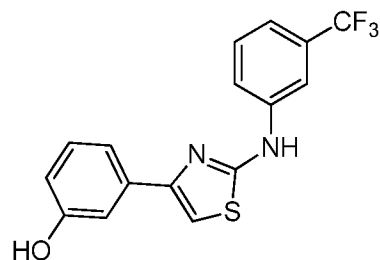


Стадия 1: 4-(3-Метоксифенил)-*N*-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин

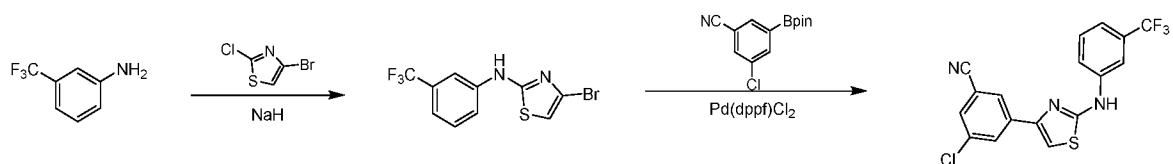


[00416] Смесь 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона (500 мг, 2,18 ммоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (657,76 мг, 2,84 ммоль, 330,97 мкл, 1,3 экв.), KF (126,82 мг, 2,18 ммоль, 51,14 мкл, 1 экв.) в MeCN (15 мл) и H₂O (15 мл) дегазировали и продували N₂ три раза, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,40) показала, что исходный материал остался, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,4) с получением 4-(3-метоксифенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (672 мг, 1,92 ммоль, выход 87,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,67 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,74 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,52–7,49 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,35 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,92–6,87 (м, 1H), 3,82 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 351,0 [M+H]⁺.

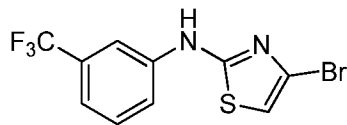
Стадия 2: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенол



[00417] К раствору 4-(3-метоксифенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 570,84 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли BBr₃ (520,00 мг, 2,08 ммоль, 0,2 мл, 3,64 экв.) в бане со льдом и водой. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65) и с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В %: 45%-75%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенола (134 мг, 395,23 мкмоль, выход 69,2%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,62 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,36–7,32 (м, 2H), 7,32–7,28 (м, 2H), 7,22 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,73 (дд, *J* = 1,6, 8,0 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 336,9 [M+H]⁺.

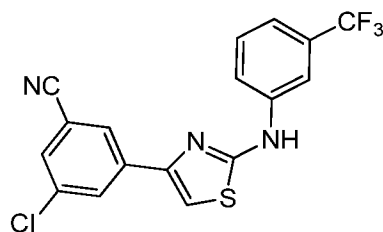


Стадия 1: 4-Бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

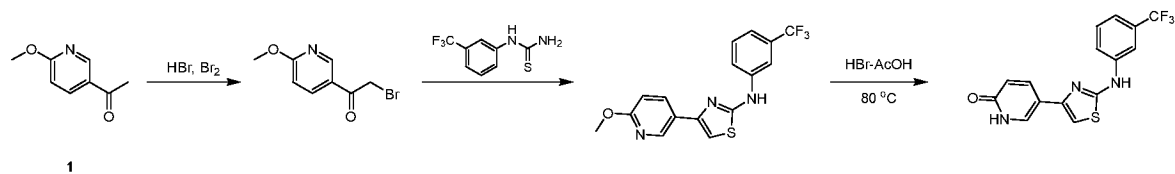


[00418] К раствору 3-(трифторметил)анилина (243,55 мг, 1,51 ммоль, 188,80 мкл, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) охлажденному до 0 °С медленно добавляли NaH (211,60 мг, 5,29 ммоль, 60%, 3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. К вышеуказанной реакционной смеси добавляли 4-бром-2-хлортиазол (300 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.), затем перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,55) с получением 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (120 мг, 371,37 мкмоль, выход 24,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,82 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,77 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,56 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 323,0, 325,0 [M+H]⁺.

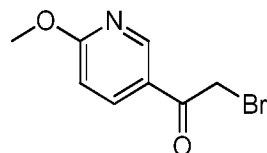
Стадия 2: 3-Хлор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрил



[00419] К раствору 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (44,85 мг, 170,21 мкмоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (50 мг, 154,74 мкмоль, 100,0%, 1 экв.), Cs₂CO₃ (151,25 мг, 464,21 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (11,32 мг, 15,47 мкмоль, 0,1 экв.). Через смесь барботировали N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч. в микроволновой печи. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN], В%: 63–93%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-хлор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензонитрила (29,21 мг, 75,62 мкмоль, выход 48,9%, чистота 98,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,11-8,06 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,02 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 380,1, 382,1 [M+H]⁺.

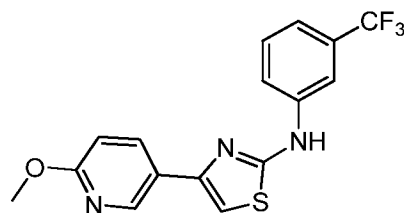


Стадия 1: 2-Бром-1-(6-метокси-3-пиридил)этанон



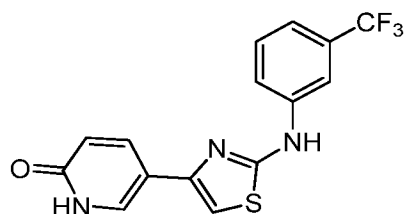
[00420] К раствору 1-(6-метокси-3-пиридил)этанона (2 г, 13,23 ммоль, 1 экв.) в AcOH (20) добавляли HBr (29,80 г, 121,54 ммоль, 20 мл, 33%, 9,19 экв.) и Br₂ (2,11 г, 13,23 ммоль, 682,06 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(6-метокси-3-пиридил)этанона (2,2 г, 5,58 ммоль, выход 42,1%, чистота 58,3%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,77–8,89 (м, 1H), 8,08–8,21 (м, 1H), 6,76–6,84 (м, 1H), 3,96–4,02 (м, 3H), 2,57 (м с, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 230,1, 232,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(6-Метокси-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



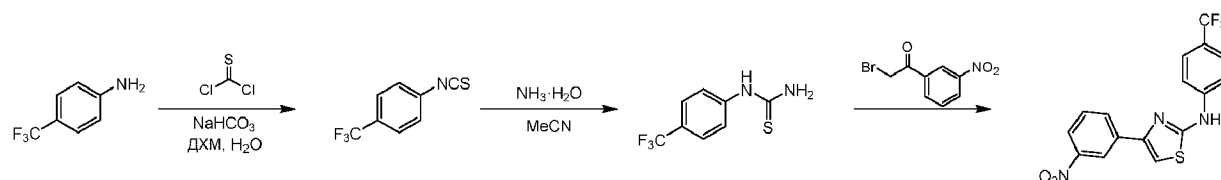
[00421] Смесь 2-бром-1-(6-метокси-3-пиридил)этанона (2,2 г, 5,58 ммоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]тиомочевин (1,64 г, 6,69 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (20 мл) и H₂O (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,34) с получением 4-(6-метокси-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (1,1 г, 3,13 ммоль, выход 56,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,70 (д, *J* = 1,98 Гц, 1H), 8,03 (дд, *J* = 8,70, 2,44 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,24 Гц, 1H), 7,47 (т, *J* = 7,93 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 7,78 Гц, 1H), 6,79-6,82 (м, 2H), 3,99 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 352,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-1H-пиридин-2-он

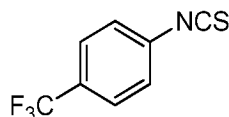


[00422] Смесь 4-(6-метокси-3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 569,24 мкмоль, 1 экв.) в НВг (25 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 39%-59%, 9 мин), с последующей лиофилизацией с получением 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-1*H*-пиридин-2-она (120 мг, 355,75 мкмоль, выход 62,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,77 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (дд, $J = 9,39, 2,35$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 2,35$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,61$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J = 8,02$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 7,83$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,48 (д, $J = 9,39$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 338,1 $[M+H]^+$.

I-84

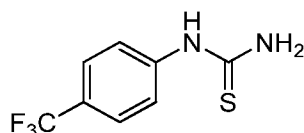


Стадия 1: 1-Изотиоцианато-4-(трифторметил)бензол



[00423] К раствору 4-(трифторметил)анилина (5 г, 31,03 ммоль, 3,85 мл, 1 экв.) и $NaHCO_3$ (5,21 г, 62,06 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (30 мл) и H_2O (30 мл) добавляли тиокарбонилдихлорид (5,35 г, 46,55 ммоль, 3,57 мл, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-изотиоцианато-4-(трифторметокси)бензола (6,24 г, неочищенный) в виде желтого масла.

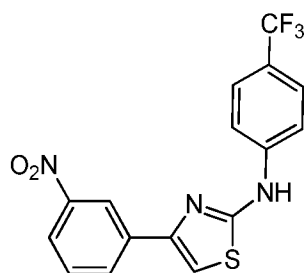
Стадия 2: [4-(Трифторметил)фенил]тиомочевина



[00424] К раствору 1-изотиоцианато-4-(трифторметил)бензола (6,24 г, 21,50 ммоль, 1 экв.) в MeCN (200 мл) добавляли $NH_3 \cdot H_2O$ (4,04 г, 32,25 ммоль, 4,44 мл, чистота 28%, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Растворитель удаляли, а остаток обрабатывали H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением [4-(трифторметил)фенил]тиомочевины (6,67 г, 15,14 ммоль, выход 70,5%, чистота 50,0%) в виде желтой смолы.

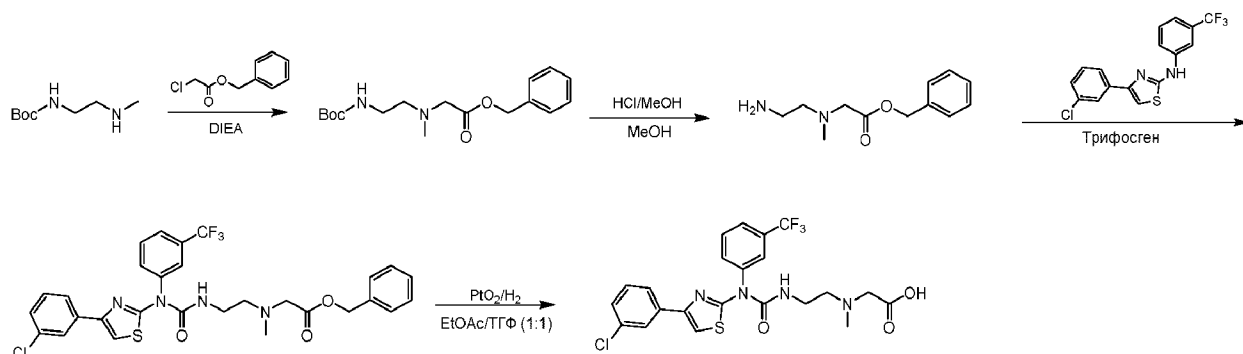
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,04 (с, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,66 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,03 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H).

Стадия 3: 4-(3-Нитрофенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

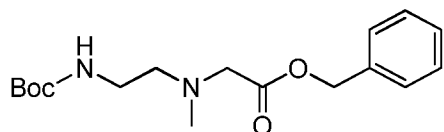


[00425] К раствору 2-бром-1-(3-нитрофенил)этанона (50 мг, 204,88 мкмоль, 1 экв.) в ACN (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли [4-(трифторметил)фенил]тиомочевину (90,24 мг, 204,88 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-(3-нитрофенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (22,49 мг, 60,94 мкмоль, выход 29,7%, чистота 99,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,23–8,17 (м, 2H), 7,68–7,59 (м, 5H), 7,35–7,31 (м, 1H), 7,10 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 366,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-86

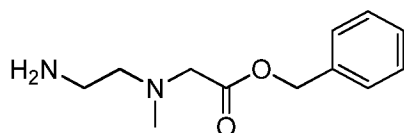


Стадия 1: Бензил 2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этилметиламино]ацетат



[00426] К раствору *трет*-бутил N-[2-(метиламино)этил]карбамата (2,5 г, 14,35 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли DIEA (5,56 г, 43,04 ммоль, 7,50 мл, 3 экв.) и бензил 2-хлорацетат (2,65 г, 14,35 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением бензил 2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этилметиламино]ацетата (3,5 г, 8,68 ммоль, выход 60,5%, чистота 80,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,38-7,35 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,99 (к, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,55-2,51 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,36 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 323,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Бензил 2-[2-аминоэтил(метил)амино]ацетат



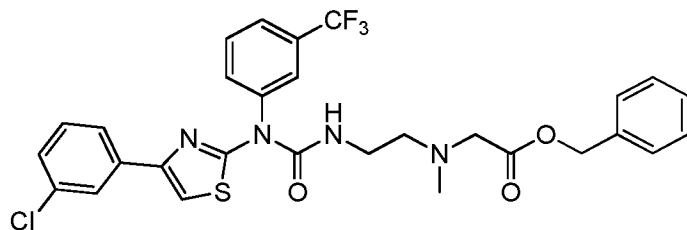
[00427] К раствору бензил 2-[2-(*tert*-бутоксикарбониламино)этилметиламино]ацетата (1,25 г, 3,10 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением бензил 2-[2-аминоэтил(метил)амино]ацетата (1 г, 2,38 ммоль, выход 76,7%, чистота 80,0%, TFA) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС: МС не обнаружено.

Стадия _____ 3:

Бензил

2-[2-[[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-

(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этилметиламино]ацетат

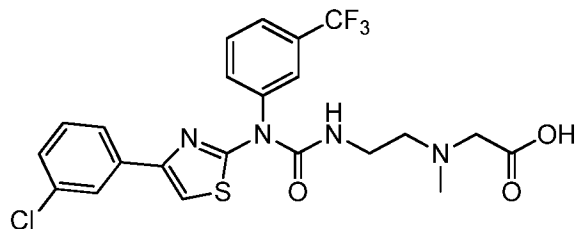


[00428] К раствору 4-(3-хлорфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (400 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли DIEA (553,71 мг, 4,28 ммоль, 746,24 мкл, 4 экв.) и бис(трихлорметил)карбонат (381,42 мг, 1,29 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая трихлорметил 4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил(3-(трифторметил)фенил)карбамат (неочищенный). К раствору бис(трихлорметил)карбоната (381,42 мг, 1,29 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (553,71 мг, 4,28 ммоль, 746,24 мкл, 4 экв.) и бензил 2-[2-аминоэтил (метил)амино]ацетат (1 г, 2,38 ммоль, 2,22 экв., TFA). Смесь перемешивали при 40 °С в течении 11 ч. Смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 63%-93%, 10 мин) с получением бензил 2-[2-[[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этилметиламино]ацетата (250 мг, 393,83 мкмоль, выход 36,8%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 7,76–7,70 (м, 2H), 7,70–7,62 (м, 3H), 7,61–7,57 (м, 1H), 7,37–7,25 (м м, 7H), 7,01 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,51–3,44 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,77 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 603,1 [M+H]⁺.

Стадия _____ 4:

2-[2-[[[4-(3-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-

(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этилметиламино]уксусная кислота



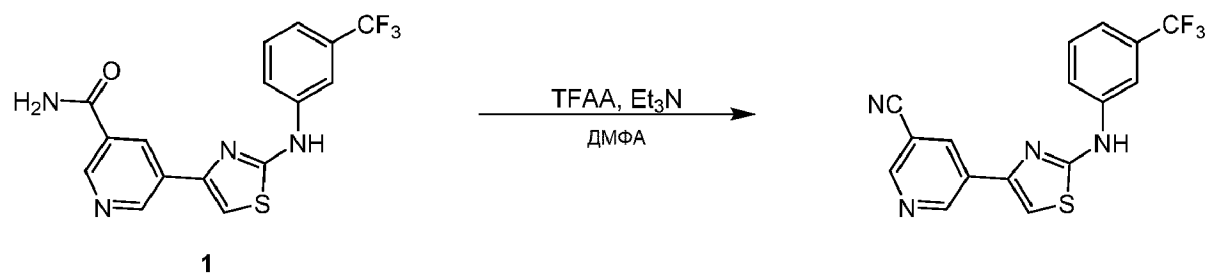
[00429] К раствору

бензил

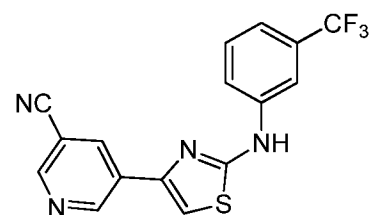
2-[2-[[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-

(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этилметиламино]ацетата (100 мг, 157,53 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (300 мг, чистота 10%, влажность 50%) при перемешивании при 20 °С в атмосфере H₂ (15 фунтов на квад. дюйм). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 25 мин. Реакционную смесь фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 32 %-62%, 10 мин) с получением 2-[2-[[[4-(3-хлорфенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этилметиламино]уксусной кислоты (23,16 мг, 45,15 мкмоль, выход 28,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,91-7,85 (м, 2H), 7,85-7,76 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 4H), 3,34-3,32 (м, 2H), 2,97 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 513,1 [M+H]⁺.

I-87

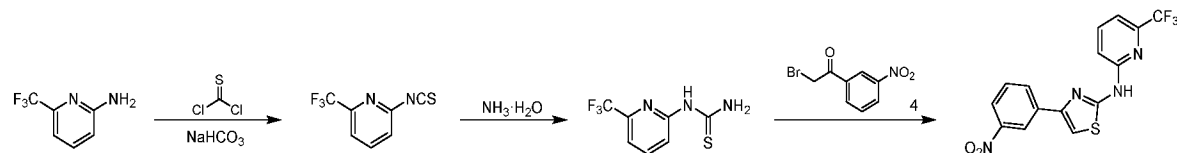


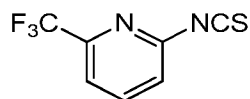
Стадия 1: 5-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбонитрил



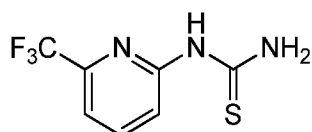
[00430] К перемешиваемому раствору 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбоксамида (500 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) охлажденному до 0 °С на бане с ледяной водой медленно добавляли Et₃N (277,73 мг, 2,74 ммоль, 382,02 мкл, 2 экв.) и TFAA (576,46 мг, 2,74 ммоль, 381,76 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (140 мг, 400,20 мкмоль, выход 29,2%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,29 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,82 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (т, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), с, 1H), 7,74 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,54 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,11 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 347,1 [M+H]⁺.

I-89

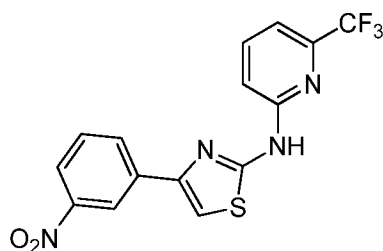


Стадия 1: 2-Изотиоцианато-6-(трифторметил)пиридин

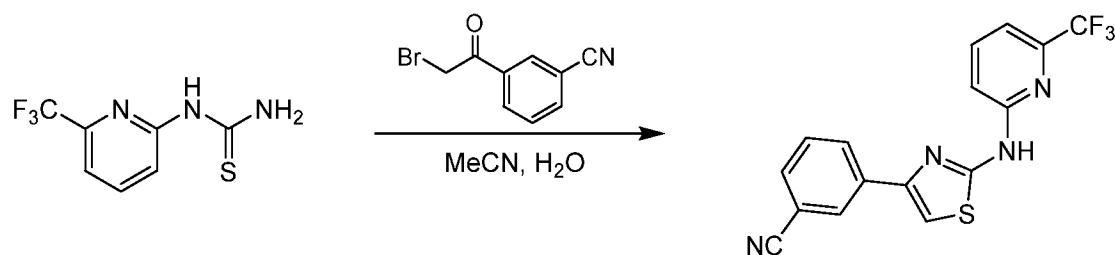
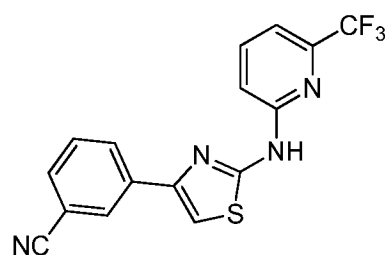
[00431] К раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-амин (1 г, 6,17 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) и H₂O (15 мл) добавляли NaHCO₃ (1,04 г, 12,34 ммоль, 2 экв.) и тиокарбонилдихлорид (2,13 г, 18,51 ммоль, 1,42 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,51) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Органическую фазу концентрировали с получением 2-изотиоцианато-6-(трифторметил)пиридина (1,72 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2: [6-(Трифторметил)-2-пиридил]тиомочевина

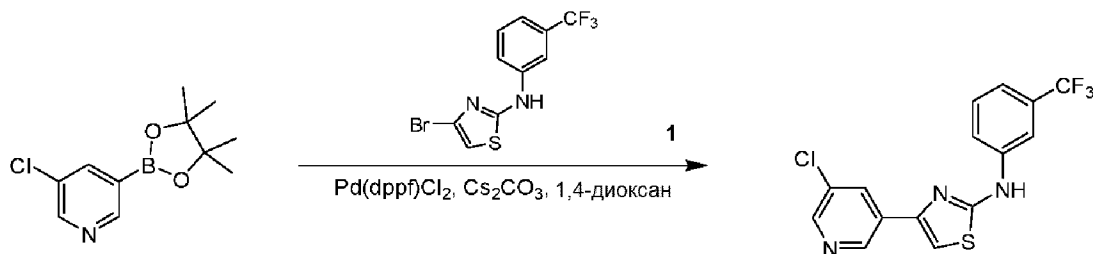
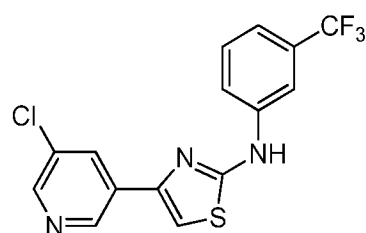
[00432] К раствору 2-изотиоцианато-6-(трифторметил)пиридина (1,72 г, 5,05 ммоль, 1 экв.) в MeCN (15 мл) добавляли NH₃·H₂O (948,97 мг, 7,58 ммоль, 1,04 мл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,24) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Растворитель удаляли, а остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением [6-(трифторметил)-2-пиридил]тиомочевины (1,36 г, 4,92 ммоль, выход 97,3%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,90 (с, 1H) 9,89 (с, 1H) 9,12 (с, 1H) 8,00 (т, *J* = 7,95 Гц, 1H) 7,54–7,40 (м, 2H).

Стадия 3: 4-(3-Хлорфенил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

[00433] К раствору [6-(трифторметил)-2-пиридил]тиомочевины (200 мг, 723,32 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли 2-бром-1-(3-нитрофенил)этанон (176,52 мг, 723,32 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Растворитель удаляли, а остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 1/0 до 2/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 2/1, R_f = 0,48) с получением продукта, который растворяли в MeCN (40 мл) и H₂O (40 мл) с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-нитрофенил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (215 мг, 562,86 мкмоль, выход 77,8%, чистота 95,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 12,01 (с, 1H) 8,76 (с, 1H) 8,36 (д, *J* = 7,83 Гц, 1H) 8,21-8,13 (м, 1H) 7,98 (т, *J* = 7,83 Гц, 1H) 7,87 (с, 1H) 7,74 (т, *J* = 8,02 Гц, 1H) 7,43 (д, *J* = 7,43 Гц, 1H) 7,35 (д, *J* = 8,61 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 367,0

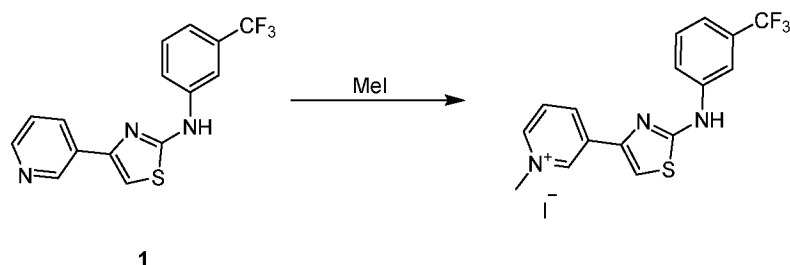
[M+H]⁺.**I-90****1**Стадия 1: 3-[2-[[6-(Трифторметил)-2-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензонитрил

[00434] К раствору [6-(трифторметил)-2-пиридил]тиомочевин (300 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли 3-(2-бромацетил)бензонитрил (243,09 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 2/1, ТСХ: PE/EA = 2/1, R_f = 0,43) с получением продукта, к которому добавляли H₂O (20 мл) и MeCN (20 мл) с последующей лиофилизацией с получением 3-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензонитрила (360 мг, 1,02 ммоль, выход 94,3%, чистота 98,4%) в виде твердого вещества розового цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 11,93 (с, 1H) 8,34 (с, 1H) 8,24 (д, *J* = 8,22 Гц, 1H) 7,98 (т, *J* = 8,02 Гц, 1H) 7,84-7,75 (м, 2H) 7,69-7,60 (м, 1H) 7,43 (д, *J* = 7,43 Гц, 1H) 7,37 (д, *J* = 8,22 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 347,0 [M+H]⁺.

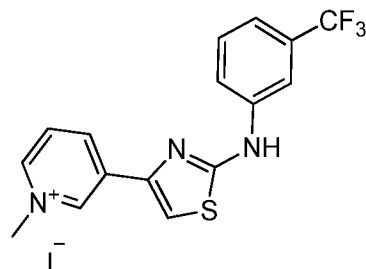
I-91Стадия 1: 4-(5-Хлор-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

[00435] К раствору 3-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (700 мг, 2,92 ммоль, 1 экв.) и 4-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (930 мг, 2,30 ммоль, 7,89е-1 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и H₂O (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,86 г, 8,76 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (106,93 мг, 146,00 мкмоль, 0,05 экв.). Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 3 мин и затем перемешивали при 100°C в течение 30 мин в микроволновой печи. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,20) показала, что исходный материал полностью израсходован, и образовалось три новых пятна. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,20) с получением 4-(5-хлор-3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (17,68 мг, 49,70 мкмоль, выход 1,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 9,04 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,38–8,32 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,27 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 356,1 [M+H]⁺.

I-92

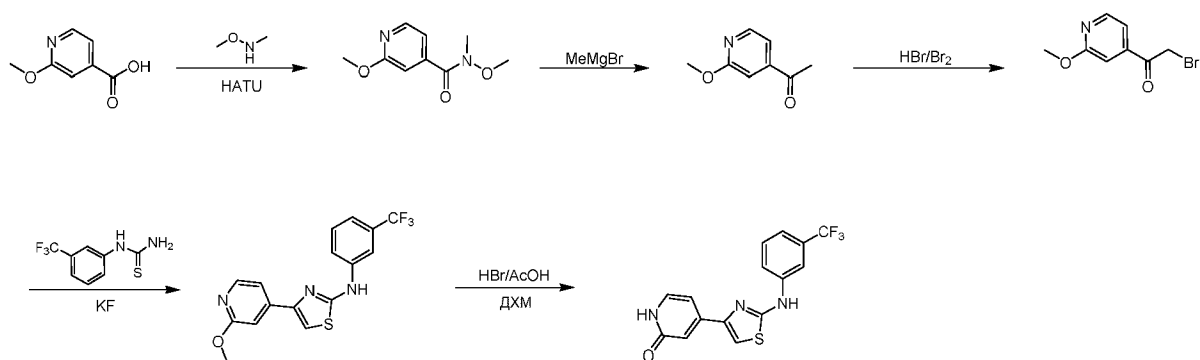


Стадия 1: 4-(1-Метилпиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

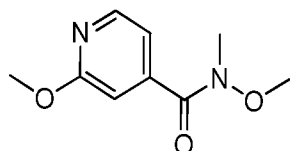


[00436] К раствору 4-(3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 295,66 мкмоль, 1 экв.) в ACN (2 мл) добавляли MeI (83,93 мг, 591,31 мкмоль, 36,81 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30 °C в течении 12 ч. Раствор гасили добавлением воды (10 мл) с последующей лиофилизацией с получением 4-(1-метилпиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (64,9 мг, 184,58 мкмоль, выход 62,4%, чистота 95,7%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое доставляли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,89 (с, 1H), 9,48–9,39 (м, 1H), 8,96–8,89 (м, 2H), 8,21 (дд, *J* = 6,4, 8,1 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,7 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,61 (т, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,42 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 336,2 [M-I]⁺.

I-93

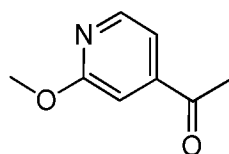


Стадия 1: *N*,2-Диметокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксаимид



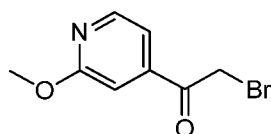
[00437] К раствору 2-метоксипиридин-4-карбоновой кислоты (2 г, 13,06 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли HATU (7,45 г, 19,59 ммоль, 1,5 экв.), *N*-метоксиметанамин (3,18 г, 32,65 ммоль, 2,5 экв., HCl) и DIEA (5,06 г, 39,18 ммоль, 6,82 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45) с получением *N*,2-диметокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамида (2 г, 8,66 ммоль, выход 66,3%, чистота 85,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,10-8,01 (м, 1H), 6,89 (дд, *J* = 1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,34-2,29 (м, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 197,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(2-Метокси-4-пиридил)этанон



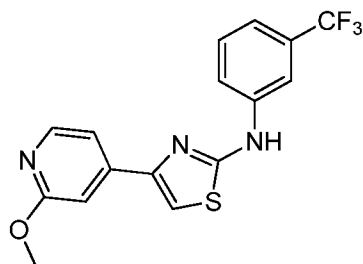
[00438] К раствору *N*,2-диметокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамида (2 г, 8,66 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 23,11 мл, 8 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (1 г, 5,62 ммоль, выход 64,9%, чистота 85,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,16 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, *J* = 1,2, 5,1 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,41 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 152,3 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-Бром-1-(2-метокси-4-пиридил)этанон



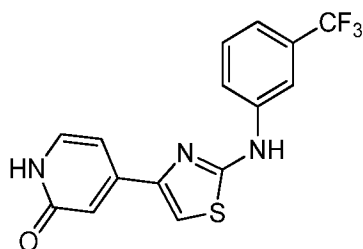
[00439] К раствору 1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (800,00 мг, 4,50 ммоль, 1 экв.) в НВг (32 мл) добавляли Br₂ (718,89 мг, 4,50 ммоль, 231,90 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH 9-10 с помощью 15% раствора Na₂CO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (1,22 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 8,40–8,37 (м, 1H), 7,41–7,36 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,91 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 230,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: 4-(2-Метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00440] К раствору 2-бром-1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (1,22 г, 5,30 ммоль, 1 экв.) в MeCN (6 мл) и H₂O (6 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (1,43 г, 5,83 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,75) с получением 4-(2-метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (790 мг, 2,14 ммоль, выход 40,3%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,85–7,78 (м, 2H), 7,59 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 1,2, 5,4 Гц, 1H), 7,33–7,27 (м, 2H), 3,89 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 352,2 [M+H]⁺.

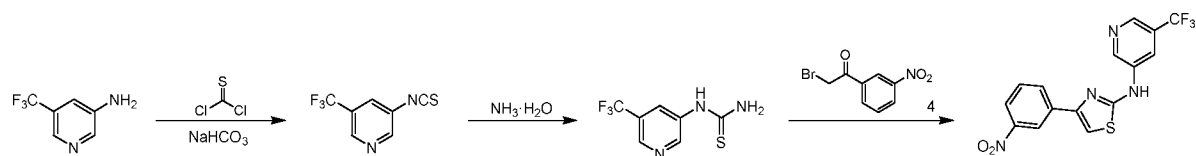
Стадия 5: 4-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-1H-пиридин-2-он



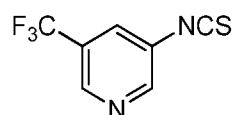
[00441] К раствору 4-(2-метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 270,39 мкмоль, 1 экв.) в AcOH (5 мл) добавляли НВг (21,45 г, 87,47 ммоль, 14,39 мл, 33%, 323,50 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин)

с последующей лиофилизацией с получением 4-[2-[3-(трифторметил) анилино]тиазол-4-ил]-1*H*-пиридин-2-она (59,45 мг, 176,24 мкмоль, выход 65,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,48 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,67 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 338,2 [M+H]⁺.

I-96

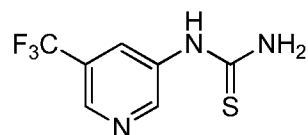


Стадия 1: 3-Изотиоцианато-5-(трифторметил)пиридин



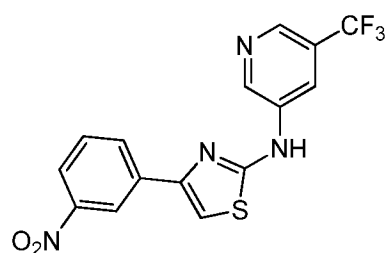
[00442] К раствору 5-(трифторметил)пиридин-3-амина (1 г, 6,17 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) и H₂O (15 мл) добавляли NaHCO₃ (1,04 г, 12,34 ммоль, 2 экв.) и тиокарбонилдихлорид (1,06 г, 9,25 ммоль, 709,27 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 3 ч. ТСХ (РЕ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,69) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Органическую фазу концентрировали с получением 3-изотиоцианато-5-(трифторметил)пиридина (1,83 г, неочищенный) в виде масла черно-коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,75 (с, 1H) 8,50 (с, 1H) 8,42 (с, 1H).

Стадия 2: [5-(Трифторметил)-3-пиридил]тиомочевина

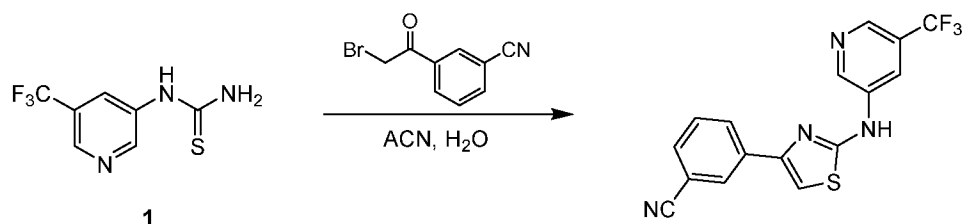
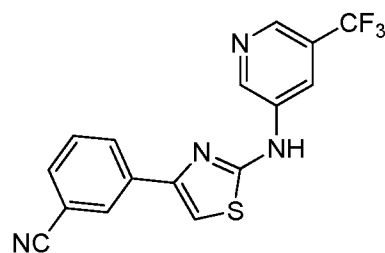


[00443] К раствору 3-изотиоцианато-5-(трифторметил)пиридина (1,83 г, 6,27 ммоль, 1 экв.) в MeCN (15 мл) добавляли NH₃·H₂O (1,18 г, 9,41 ммоль, 1,29 мл, 28,0%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. ТСХ (РЕ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,24) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Растворитель удаляли, а остаток обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением [5-(трифторметил)-3-пиридил]тиомочевины (1,22 г, неочищенная) в виде черно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,15 (с, 1H) 8,82 (д, *J* = 1,96 Гц, 1H) 8,73-8,60 (м, 2H) 8,58 (с, 1H) 8,51 (с, 1H).

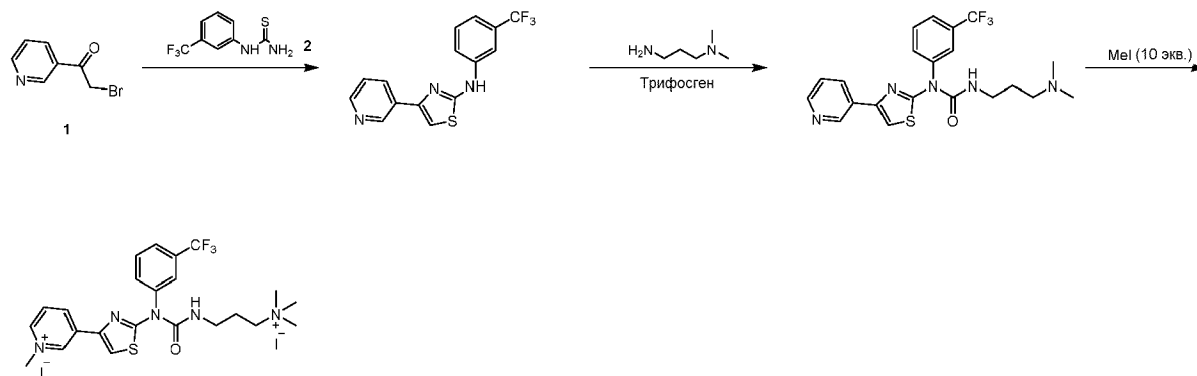
Стадия 3: 4-(3-Нитрофенил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-2-амин

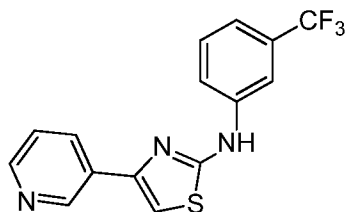


[00444] К раствору [5-(трифторметил)-3-пиридил]тиомочевины (100 мг, 316,45 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли 2-бром-1-(3-нитрофенил)этанон (77,23 мг, 316,45 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли MeCN/H₂O (1/5, 50 мл) и перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Суспензию фильтровали и осадок промывали H₂O (30 мл x 2). Твердое вещество растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (20 мл) с последующей лиофилизацией с получением 4-(3-нитрофенил)-N-[5-(трифторметил)-3-пиридил]тиазол-2-амин (63,75 мг, 172,12 мкмоль, выход 27,2%, чистота 98,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,87 (д, *J* = 2,59 Гц, 1H) 8,71 (т, *J* = 1,91 Гц, 1H) 8,66 (с, 1H) 8,60 (с, 1H) 8,25-8,18 (м, 2H) 7,63 (т, *J* = 8,01 Гц, 1H) 7,36-7,29 (м, 1H) 7,15 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 367,0 [M+H]⁺.

I-97**Стадия 1: 3-[2-[[5-(Трифторметил)-3-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензонитрил**

[00445] К раствору [5-(трифторметил)-3-пиридил]тиомочевины (300 мг, 949,36 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли 3-(2-бромацетил)бензонитрил (212,71 мг, 949,36 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-[2-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензонитрила (110 мг, 317,62 мкмоль, выход 33,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,87 (д, *J* = 2,45 Гц, 1H) 8,55 (д, *J* = 11,25 Гц, 2H) 8,15–8,04 (м, 2H) 7,63–7,57 (м, 1H) 7,56-7,48 (м, 1H), 7,04 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 347,1 [M+H]⁺.

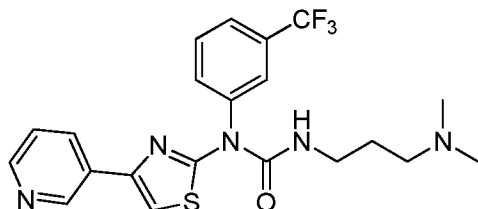
I-98**Стадия 1: 4-(3-Пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин**



[00446] К раствору 2-бром-1-(3-пиридил)этанона (1 г, 4,50 ммоль, 1 экв.) в ACN (20 мл) и H₂O (20 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (1,10 г, 4,50 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,50) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и отфильтрованный осадок концентрировали с получением 4-(3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (1,2 г, 3,36 ммоль, выход 74,7%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,74 (с, 1H), 9,15 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,53 (дд, *J* = 1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,25 (тд, *J* = 1,8, 8,0 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J* = 4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H).

Стадия _____ 2:

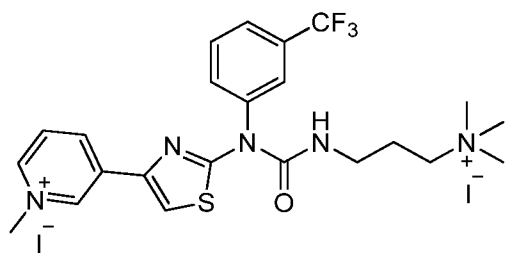
3-[3-(Диметиламино)пропил]-1-[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00447] К раствору 4-(3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (1,1 г, 3,08 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли трифосген (1,4 г, 4,72 ммоль, 1,53 экв.), DIEA (1,19 г, 9,24 ммоль, 1,61 мл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору *N,N'*-диметилпропан-1,3-диамина (1,89 г, 18,49 ммоль, 2,31 мл, 6 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (1,19 г, 9,24 ммоль, 1,61 мл, 3 экв.), (4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (10 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 5 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,50) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (80 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого EtOAc до EtOAc/MeOH = 9/1, ТСХ: EtOAc/MeOH = 5/1, R_f = 0,50) с получением 3-[3-(диметиламино)пропил]-1-[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (1,2 г, 2,40 ммоль, выход 77,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,81 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,46–8,40 (м, 1H), 7,95–7,88 (м, 3H), 7,84 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,81–7,77 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,39 (т, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 4,8, 7,9 Гц, 1H), 3,22 (кв, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,23 (т, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,96–1,89 (с, 6H), 1,56 (кв, *J* = 6,3 Гц, 2H).

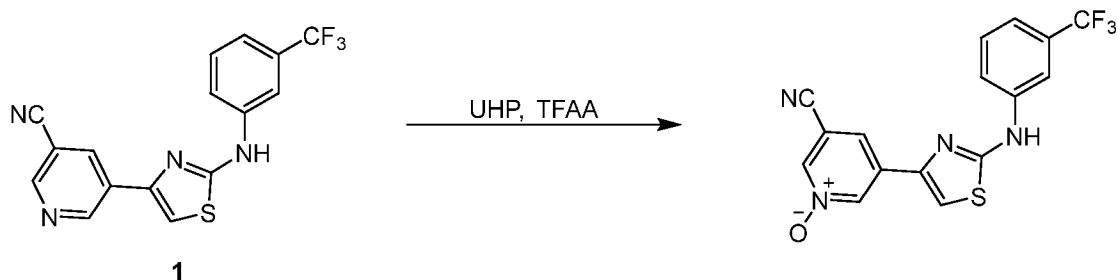
Стадия _____ 3:

1-[4-(1-BLAN-1-Метил-3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-3-[3-BLAN(триметил)-азанил]пропил]мочевина

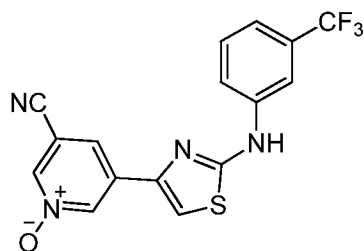


[00448] К раствору 3-[3-(диметиламино)пропил]-1-[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (300 мг, 600,68 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли MeI (852,59 мг, 6,01 ммоль, 373,94 мкл, 10 экв.) одной порцией при 15 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. К раствору добавляли ACN (5 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали с получением 1-[4-(1-БЛАН-1-метил-3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]-3-[3-[БЛАН(триметил)-азанил]пропил]мочевины (272,91 мг, 372,13 мкмоль, выход 61,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,19 (с, 1H), 8,83 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,47 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,10–8,05 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,88–7,82 (м, 2H), 6,93 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 3H), 3,29–3,24 (м, 2H), 3,19 (к, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,05 (с, 9H), 1,91–1,82 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 239,6 [(M-2I)/2]⁺.

I-100

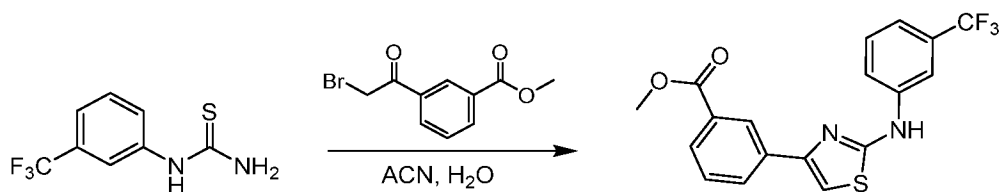


Стадия 1: 1-Окси-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбонитрил

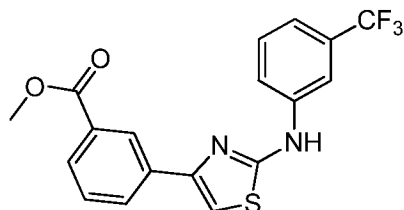


[00449] К перемешиваемому раствору 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (90 мг, 257,27 мкмоль, 1 экв.) в ACN (3 мл) добавляли перекись водорода; мочевины (48,40 мг, 514,54 мкмоль, 2 экв.) и TFAA (108,07 мг, 514,54 мкмоль, 71,57 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 34%-64%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 1-окси-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбонитрила (19,48 мг, 52,80 мкмоль, выход 20,5%, чистота 98,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,90 (т, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,83 (т, *J* = 1,3 Гц, 1H), 8,29 (т, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95–7,86 (м, 2H), 7,61 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 363,1 [M+H]⁺.

I-106

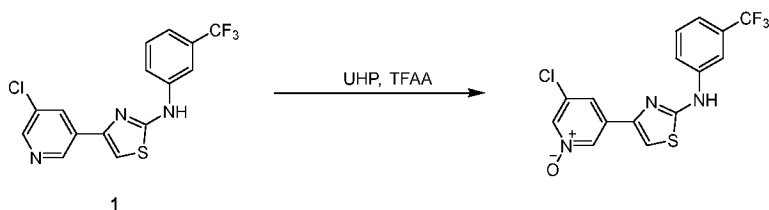


Стадия 1: Метил 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоат

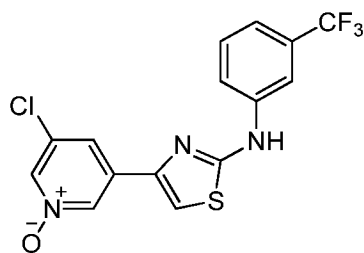


[00450] К раствору [3-(трифторметил)фенил]тиомочевин (70 мг, 317,87 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли метил-3-(2-бромацетил)бензоат (81,72 мг, 317,87 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением метил 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоата (23,45 мг, 59,37 мкмоль, выход 18,7%, чистота 95,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,54 (т, *J* = 1,37 Гц, 1H) 8,10-8,06 (м, 1H) 8,01 (т, *J* = 7,83, 1,37 Гц, 1H) 7,96 (с, 1H) 7,59 (д, *J* = 8,22 Гц, 1H) 7,54-7,46 (м, 3H) 7,32 (д, *J* = 7,83 Гц, 1H) 7,00 (с, 1H) 3,97 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 379,0 [M+H]⁺.

I-107



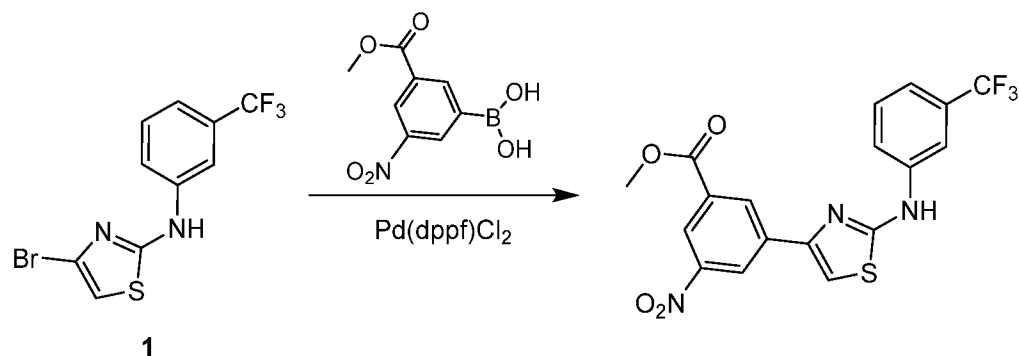
Стадия 1: 4-(5-Хлор-1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



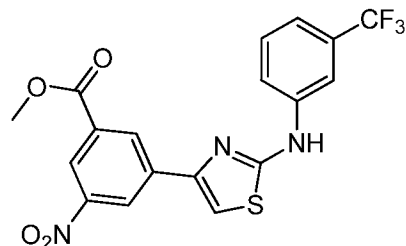
[00451] К раствору 4-(5-хлор-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (230 мг, 581,84 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли перекись водорода мочевины (218,94 мг, 2,33 ммоль, 4 экв.) и TFAA (488,82 мг, 2,33 ммоль, 323,72 мкл, 4 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 10 °С в течении 12 ч. Смесь гасили Na₂S₂O₃, разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(5-хлор-1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (24,29 мг, 65,34 мкмоль, выход 11,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,85 (широкий с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (с, 1H),

7,82 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,4$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 372,1 $[M+H]^+$.

I-108

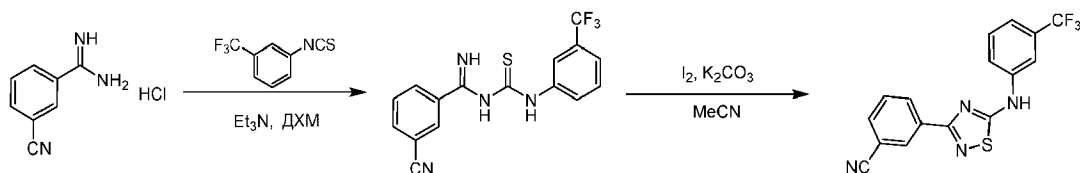


Стадия 1: Метил 3-нитро-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоат



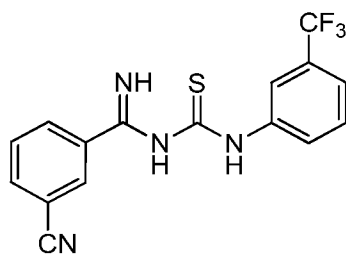
[00452] К раствору (3-метоксикарбонил-5-нитрофенил)бороновой кислоты (100 мг, 444,52 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $NaHCO_3$ (56,02 мг, 666,78 мкмоль, 1,5 экв.), 4-бром- N -[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (161,57 мг, 444,52 мкмоль, 1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (32,53 мг, 44,45 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере N_2 в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,50) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 66%-81%, 14 мин) с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE /EtOAc = от 5/1 до 2/1, R_f = 0,50) с получением метил 3-нитро-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]бензоата (42 мг, 99,21 мкмоль, выход 22,3%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,89 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,80 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,36 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,03 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 424,1 $[M+H]^+$.

I-109



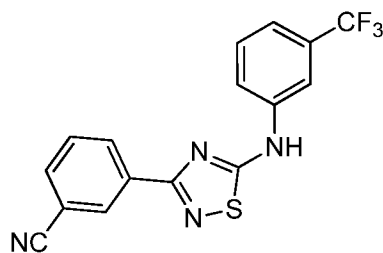
Стадия 1:

1-(3-Цианобензолкарбосимидонил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевина



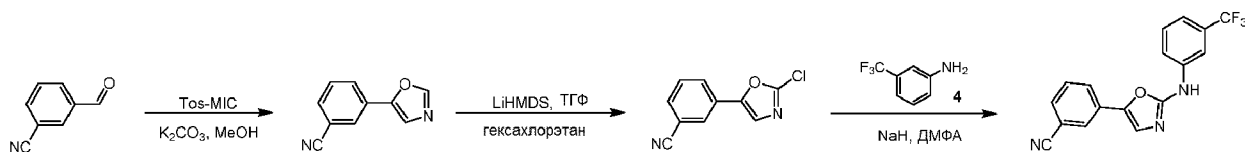
[00453] К раствору 3-цианобензамидина (200 мг, 1,10 ммоль, 1 экв., HCl) в ДХМ (10 мл) добавляли 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол (246,12 мг, 1,21 ммоль, 183,67 мкл, 1,1 экв.) и Et₃N (334,29 мг, 3,30 ммоль, 459,82 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,6) с получением 1-(3-цианобензолкарбоксимидонил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (221 мг, 596,36 мкмоль, выход 54,2%, чистота 94,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,51 (с, 1H), 8,81–8,20 (м, 1H), 8,11–7,98 (м, 2H), 7,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73–7,58 (м, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,02–5,72 (м, 1H), 1,57 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 349,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-[5-[3-(Трифторметил)анилино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]бензонитрил

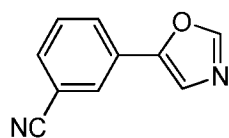


[00454] К раствору 1-(3-цианобензолкарбоксимидонил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (80 мг, 215,88 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли I₂ (65,75 мг, 259,05 мкмоль, 52,18 мкл, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (44,75 мг, 323,82 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили насыщ. вод. Na₂S₂O₃ (10 мл) и обрабатывали водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,7). Нужную фракцию подвергали лиофилизации с получением 3-[5-[3-(трифторметил)анилино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]бензонитрила (65 мг, 183,37 мкмоль, выход 84,9%, чистота 97,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,54–8,49 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 7,8, 18,4 Гц, 2H), 7,71–7,65 (м, 1H), 7,61 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 7,4 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 347,2 [M+H]⁺.

I-112

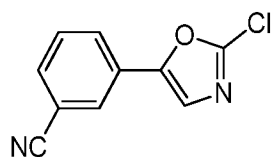


Стадия 1: 3-Оксазол-5-илбензонитрил



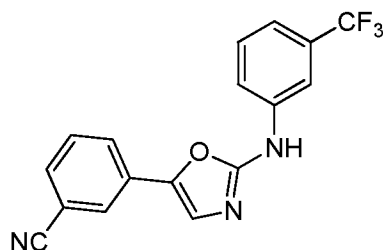
[00455] К раствору 3-формилбензонитрила (1 г, 7,63 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,27 г, 9,16 ммоль, 1,2 экв.) и Tos-MIC (1,64 г, 8,39 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от чистого PE до PE/EtOAc) = 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) с получением 3-оксазол-5-илбензонитрила (970 мг, 5,59 ммоль, выход 73,2%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,98 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,89 (тд, J = 1,3, 7,8 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,47 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 171,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-(2-Хлороксазол-5-ил)бензонитрил



[00456] К раствору 3-оксазол-5-илбензонитрила (600 мг, 3,49 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 4,54 мл, 1,3 экв.) в атмосфере N_2 при -70 °С. Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N_2 в течении 0,5 ч. В атмосфере N_2 при -70 °С по каплям добавляли раствор 1,1,1,2,2,2-гексахлорэтана (909,02 мг, 3,84 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при -70 °С в атмосфере N_2 в течении 0,5 часа и затем при 20 °С в течение 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6) показала, что исходный материал полностью израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 6/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6) с получением 3-(2-хлороксазол-5-ил)бензонитрила (380 мг, 1,76 ммоль, выход 50,54%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,83 (тд, J = 1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,40 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 205,0 $[M+H]^+$.

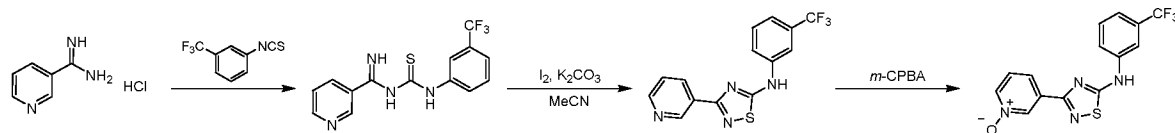
Стадия 3: 3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]бензонитрил



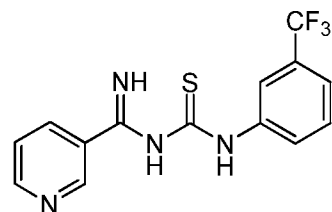
[00457] К раствору 3-(трифторметил)анилина (94,50 мг, 586,48 мкмоль, 73,25 мкл, 0,8 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaNH (29,32 мг, 733,09 мкмоль, чистота 60%, 1 экв.) порциями при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 часа. Добавляли 3-(2-хлороксазол-5-ил)бензонитрил (150 мг, 733,09 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода

(0,05% HCl)-ACN]; В%: 56%-76%, 9 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-[2-[3-(трифторметил)анилино]оксазол-5-ил]бензонитрила в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,87 (широкий с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,74–7,70 (м, 2H), 7,68–7,63 (м, 1H), 7,55 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 330,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-117



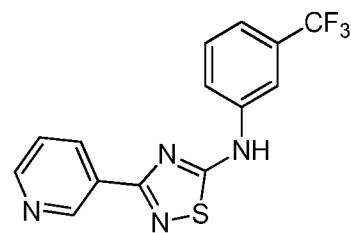
Стадия 1: 1-(Пиридин-3-карбоксимидоил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевина



[00458] К раствору пиридин-3-карбоксамидина (400 мг, 2,54 ммоль, 1 экв., HCl) в ACN (12 мл) добавляли 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол (489,91 мг, 2,41 ммоль, 365,60 мкл, 0,95 экв.) и Et_3N (770,47 мг, 7,61 ммоль, 1,06 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течении 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 1/2, ТСХ: PE/EtOAc = 1/2, $R_f = 0,5$) с получением 1-(пиридин-3-карбоксимидоил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (558 мг, 1,38 ммоль, выход 54,2%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,33–10,08 (м, 2H), 9,80–9,02 (м, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,71–7,41 (м, 4H); ЭС-ЖХМС m/z 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

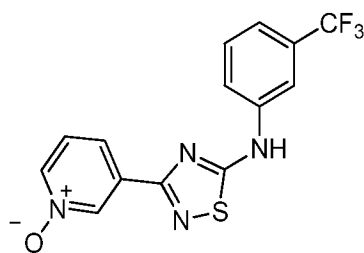
Стадия 2:

3-(3-Пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин



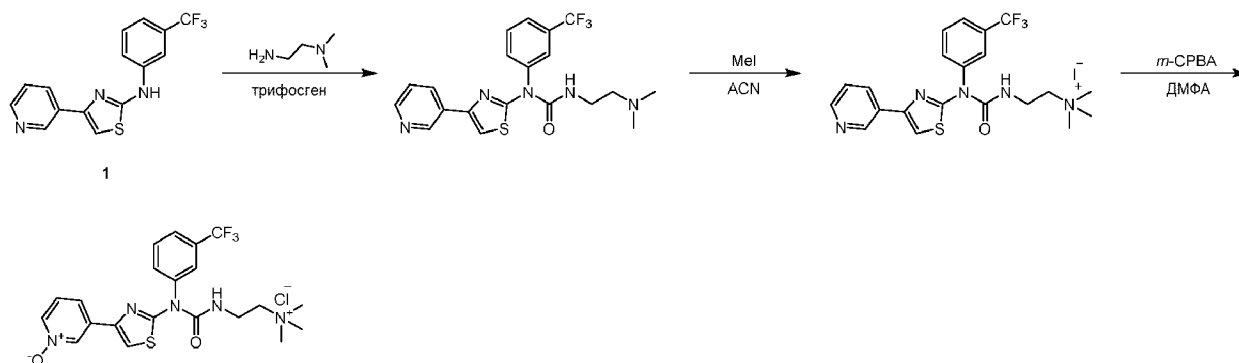
[00459] К раствору 1-(пиридин-3-карбоксимидоил)-3-[3-(трифторметил)фенил]тиомочевины (200 мг, 493,33 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (25 мл) добавляли I_2 (150,25 мг, 592,00 мкмоль, 119,25 мкл, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (102,27 мг, 740,00 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. вод. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 мл) и обрабатывали водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 3-(3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин (150 мг, 418,85 мкмоль, выход 84,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,41 (с, 1H), 9,33 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,71 (дд, $J = 1,6, 4,8$ Гц, 1H), 8,46 (тд, $J = 1,9, 8,0$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,61–7,55 (м, 1H), 7,45 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H).

Стадия 3: 3-(1-Оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин



[00460] К раствору 3-(3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин (150 мг, 418,85 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли TFAA (439,86 мг, 2,09 ммоль, 291,30 мкл, 5 экв.) и перекись водорода; мочевины (157,61 мг, 1,68 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 75 °С в течении 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-58%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-оксидо-3-пиридил)-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин (18,98 мг, 55,54 мкмоль, выход 13,2%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 9,05 (с, 1H), 8,45-8,33 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,71-7,58 (м, 2H), 7,41 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 339,1 [M+H]⁺.

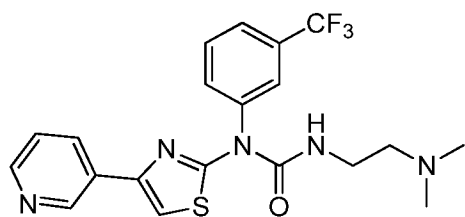
I-118



Стадия _____ 1:

(трифторметил)фенил]мочевина

3-[2-(Диметиламино)этил]-1-[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-

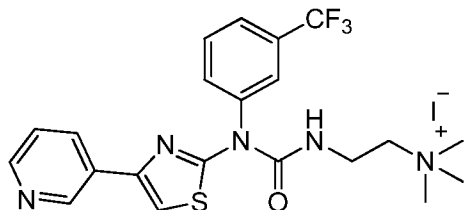


[00461] К раствору 4-(3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (500 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (874,00 мг, 2,95 ммоль, 1,99 экв.), DIEA (573,16 мг, 4,43 ммоль, 772,45 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-(2-(диметиламино)этил)-1-(4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)-1-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (неочищенная). К раствору 3-(2-(диметиламино)этил)-1-(4-(пиридин-3-ил)тиазол-2-ил)-1-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (неочищенная) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (191,05 мг, 1,48 ммоль, 257,48 мкл, 1 экв.) и *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамин (650,75 мг, 7,38 ммоль, 806,38 мкл, 4,99 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течении 1 ч. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на

силикагеле (от EtOAc/MeOH = 100/1 до 5/1, $R_f = 0,60$) с получением 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (500 мг, 1,13 ммоль, выход 76,1%, чистота 98,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,08 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J = 1,6, 4,7$ Гц, 1H), 8,42 (широкий с, 1H), 8,16 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,81 (д, $J = 4,3$ Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,43 (дд, $J = 4,9, 8,0$ Гц, 1H), 3,33-3,28 (м, 2H), 2,41 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,23 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия _____ 2:

Триметил-2-[[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]-карбамоил]амино]этил]аммоний

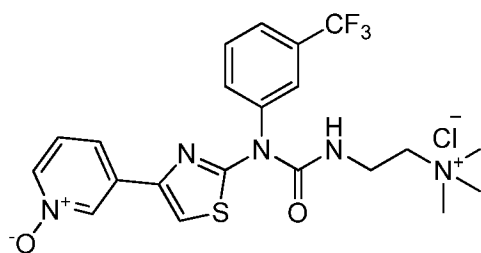


[00462] К раствору 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (250 мг, 562,62 мкмоль, 1 экв.) в ACN (4 мл) добавляли MeI (81,67 мг, 575,36 мкмоль, 35,82 мкл, 1,02 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течении 12 ч. Раствор гасили добавлением воды (10 мл) с последующей лиофилизацией с получением триметил 2-[[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]аммония (250 мг, 554,94 мкмоль, выход 98,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,82 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,44 (дд, $J = 1,6, 5,1$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,84 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,36 (дд, $J = 4,9, 7,6$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 4,7$ Гц, 2H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,08 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 450,2 $[\text{M}-\text{I}]^+$.

Стадия _____ 3:

Триметил

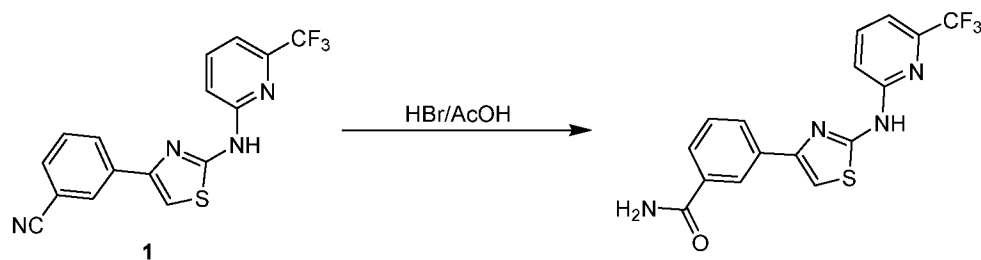
2-[[[4-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]аммоний



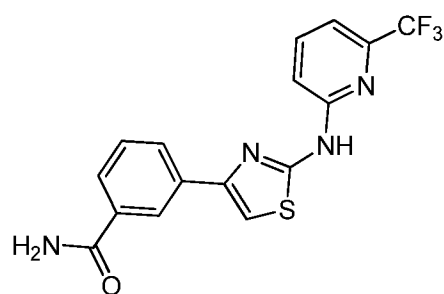
[00463] К раствору триметил 2-[[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]аммония (200 мг, 443,95 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли *m*-CPBA (575,00 мг, 2,67 ммоль, чистота 80%, 6 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течении 12 ч. В реакционную смесь добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 17%-37%, 9 мин), с последующей лиофилизацией с получением триметил 2-[[[4-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]аммония (34,23 мг, 73,38 мкмоль, выход 16,5%, чистота 100,0%) в виде белой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,51 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 8,02 (с,

1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,89 -7,80 (м, 2H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 6,6, 7,9$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,08 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 466,2 $[M-Cl]^+$.

I-119

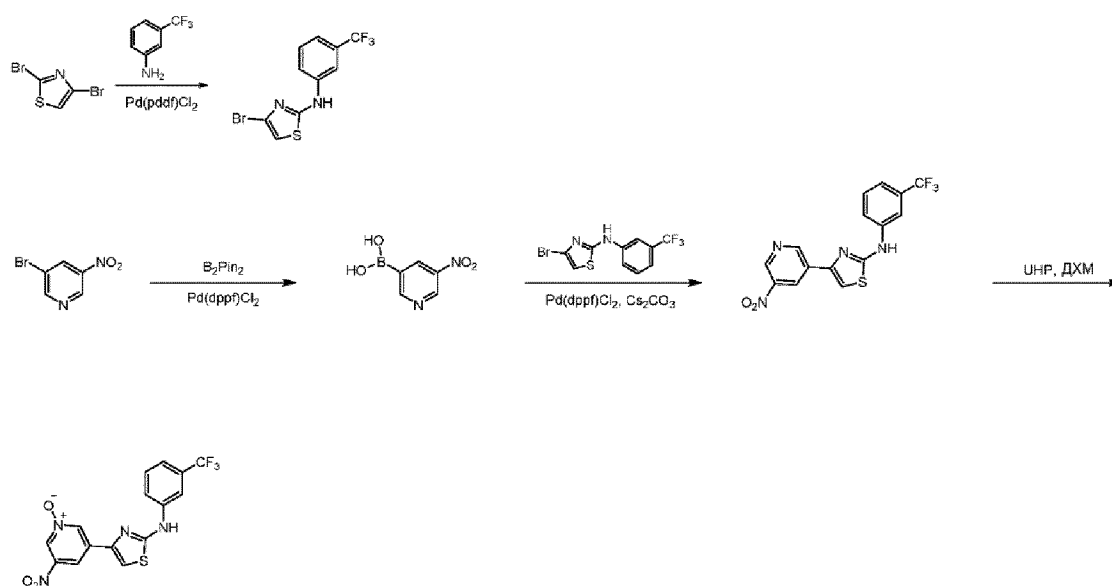


Стадия 1: 3-[2-[[6-(Трифторметил)-2-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензамид

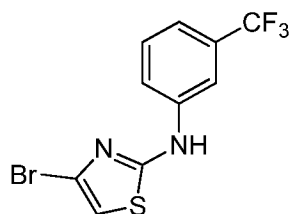


[00464] Раствор 3-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензонитрила (200 мг, 577,49 мкмоль, 1 экв.) в HBr/AcOH (5 мл) перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35-65%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 3-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]тиазол-4-ил]бензамида (12,27 мг, 33,68 мкмоль, выход 5,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,89 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,97 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 365,2 $[M+H]^+$.

I-120

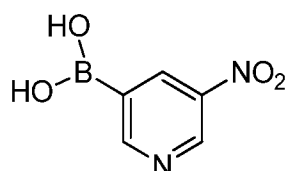


Стадия 1: 4-Бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



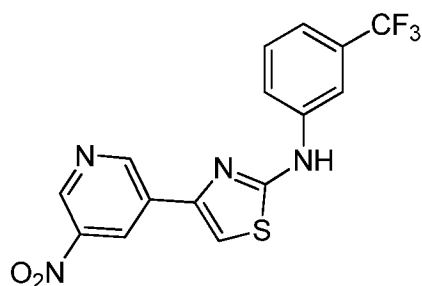
[00465] К раствору 2,4-дибромтиазола (1 г, 4,12 ммоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)анилина (795,94 мг, 4,94 ммоль, 617,00 мкл, 1,2 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,71 г, 12,35 ммоль, 3 экв.) и Xantphos (142,92 мг, 246,99 мкмоль, 0,06 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (113,09 мг, 123,50 мкмоль, 0,03 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N_2 в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,47) с получением 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (240 мг, 695,94 мкмоль, выход 16,9%, чистота 93,7%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,86 (с, 1H), 7,63–7,60 (м, 2H), 7,53–7,47 (м, 1H), 7,38–7,35 (м, 1H), 6,59 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 323,0, 325,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (5-Нитро-3-пиридил)бороновая кислота



[00466] К раствору 3-бром-5-нитропиридина (1 г, 4,93 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3,75 г, 14,78 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли KOAc (966,95 мг, 9,85 ммоль, 2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (360,46 мг, 492,63 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N_2 в течении 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (5-нитро-3-пиридил)бороновой кислоты (800 мг, 4,05 ммоль, выход 82,2%, чистота 85,0%) в виде черно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,46 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 2,04 (с, 1H), 1,92-1,77 (м, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 169,2 $[M+H]^+$.

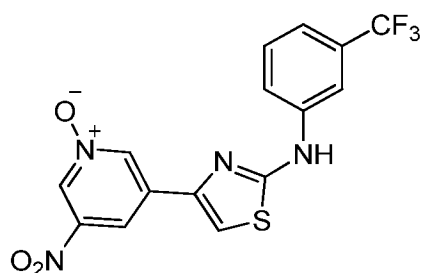
Стадия 3: 4-(5-Нитро-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00467] К раствору 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (662,91 мг, 2,02 ммоль, 1 экв.), (5-нитро-3-пиридил)бороновой кислоты (600 мг, 3,04 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли

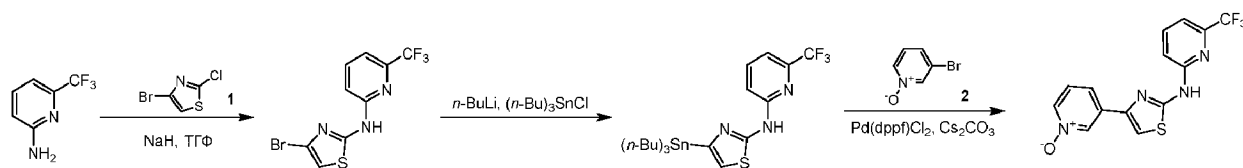
$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (165,36 мг, 202,48 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,98 г, 6,07 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 110 °C в атмосфере N_2 в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от $\text{PE/EtOAc} = 1/0$ до $3/1$, $\text{TCX: PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,45$) с получением продукта, который далее очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 мм * 4 мкм, подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 60%-80%, 9 мин), с последующей лиофилизацией, с получением 4-(5-нитро-3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (50 мг, 118,30 мкмоль, выход 5,8%, чистота 95,3%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,42 (д, $J = 13,3$ Гц, 2H), 8,93 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 367,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-(5-Нитро-1-оксипиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

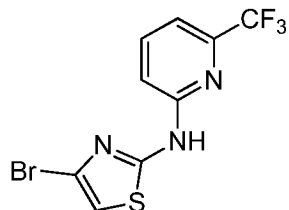


[00468] К раствору 4-(5-нитро-3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (50 мг, 130,08 мкмоль, чистота 95,3%, 1 экв., HCl) перекись водорода; мочевины (73,42 мг, 780,47 мкмоль, 6 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли TFAA (109,28 мг, 520,31 мкмоль, 72,37 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течении 12 ч. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 мкМ NH_4HCO_3)- ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин), с последующей лиофилизацией, с получением 4-(5-нитро-1-оксипиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (14,37 мг, 37,59 мкмоль, выход 28,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,10 (с, 1H), 8,92 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 383,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-121



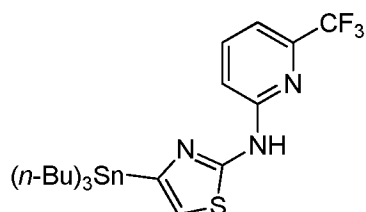
Стадия 1: 4-Бром-*N*-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин



[00469] К раствору NaH (616,00 мг, 15,40 ммоль, чистота 60%, 5 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли смесь 6-(трифторметил)пиридин-2-амин (500 мг, 3,08 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (25 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0 °C в атмосфере N_2 в течении 1 ч. Добавляли смесь 4-бром-2-хлортиазола (643,46 мг,

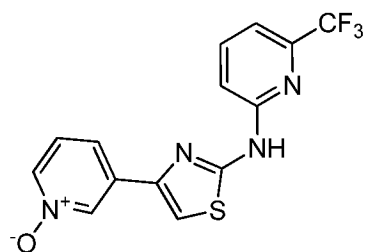
3,08 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в атмосфере N₂ в течении 1 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,6) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (20 мл) и экстрагировали ЕtОAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40) с получением 4-бром-*N*-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (600 мг, 1,57 ммоль, 51,1% выход, чистота 85,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 12,01 (с, 1H), 7,98 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H). ЭС-ЖХМС *m/z* 326,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-Трибутилстаннил-*N*-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин



[00470] К раствору 4-бром-*N*-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (300 мг, 925,58 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 1,11 мл, 3,0 экв.) -78°С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -78°С в течение 2 ч и по каплям добавляли раствор трибутил(хлор)станнана (602,56 мг, 1,85 ммоль, 497,99 мкл, 2,0 экв.) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -78 °С на протяжении 1 ч и оставляли медленно нагреться до комнатной температуры (20 °С). ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,75) показала, что образовалась новая точка, и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением нас. вод. KF (20 мл) и экстрагировали ЕtОAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-трибутилстаннил-*N*-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (600 мг, 898,43 мкмоль, выход 97,1%, чистота 80,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС *m/z* 534,7 [M+H]⁺.

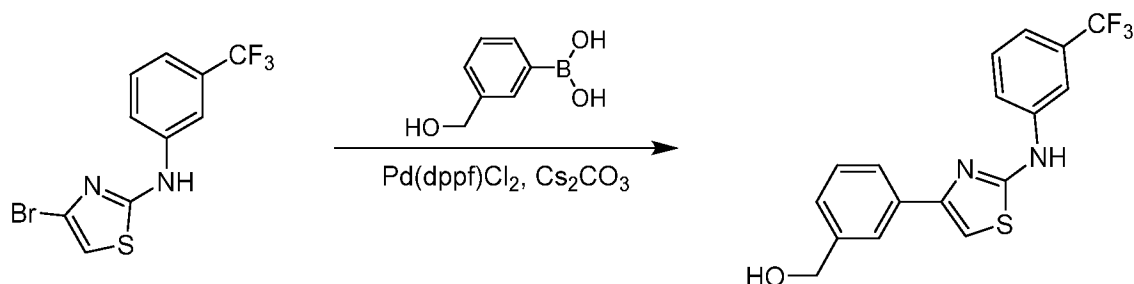
Стадия 3: 4-(1-Оксидопиридин-1-ий-3-ил)-*N*-[6-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



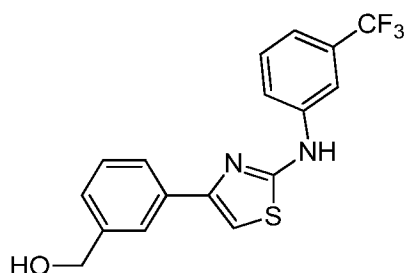
[00471] К раствору 3-бром-1-оксидопиридин-1-ия (111,11 мг, 574,73 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) и 4-трибутилстаннил-*N*-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (383,82 мг, 574,73 мкмоль, чистота 80,0%, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (66,41 мг, 57,47 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течении 10 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 7/1, R_f = 0,5) показала, что образовалась новая точка, и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили

добавлением H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от EtOAc/MeOH = 100/1 до 3/1, ТСХ: EtOAc/MeOH = 7/1, R_f = 0,50) с получением 4-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]тиазол-2-амин (55,8 мг, 161,64 мкмоль, выход 28,1%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 11,95 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,99 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (д, 7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 339,0 [M+H]⁺.

I-125

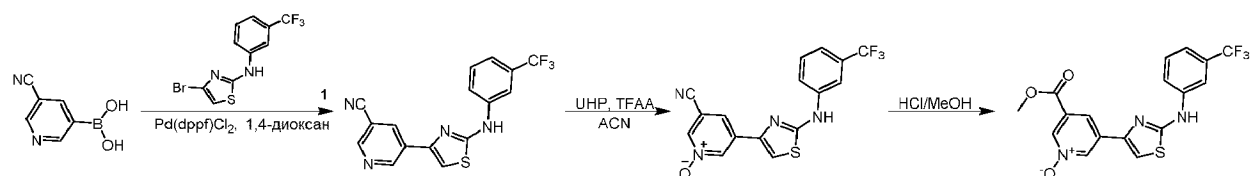


Стадия 1: [3-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]метанол

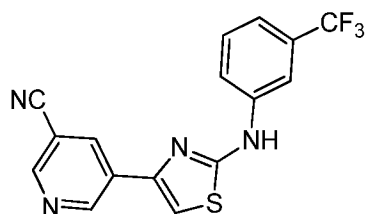


[00472] К раствору 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (157,89 мг, 464,21 мкмоль, 1 экв.) в H₂O (0,6 мл) и 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (302,49 мг, 928,41 мкмоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (33,97 мг, 46,42 мкмоль, 0,1 экв.) и [3-(гидроксиметил)фенил]бороновую кислоту (70,54 мг, 464,21 мкмоль, 1 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂ три раза и перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 44%-74%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением [3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]метанола (48,57 мг, 138,63 мкмоль, выход 29,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,89 (с, 2H), 7,80 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 1,75 (с, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 351,1 [M+H]⁺.

I-127

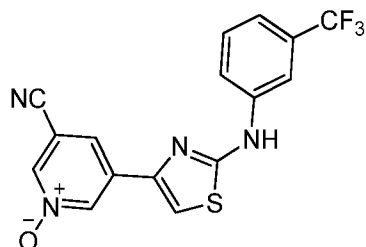


Стадия 1: 5-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбонитрил



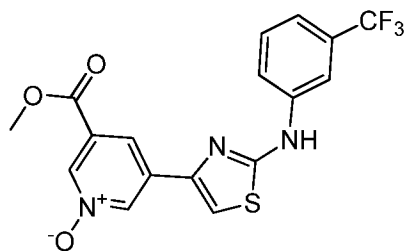
[00473] К раствору (5-циано-3-пиридил)бороновой кислоты (400 мг, 2,70 ммоль, 1 экв.) и 4-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (699,01 мг, 2,16 ммоль, чистота 100%, 0,8 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и H₂O (4 мл), добавляли Cs₂CO₃ (2,64 г, 8,11 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (98,93 мг, 135,20 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 3 мин и перемешивали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,60) с получением 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (560 мг, 1,54 ммоль, выход 56,8%, чистота 95,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 9,38 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,96 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,74 (т, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 347,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-Окси-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбонитрил



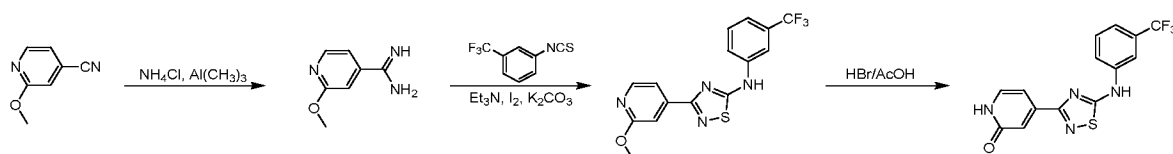
[00474] К раствору 5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-3-карбонитрила (500 мг, 1,37 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) в ACN (11 мл) добавляли TFAA (1,15 г, 5,49 ммоль, 763,08 мкл, 4 экв.) и перекись водорода мочевины (516,08 мг, 5,49 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 40 °C в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили Na₂S₂O₃, разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/3, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,10) с получением 1-окси-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбонитрила (70 мг, 183,54 мкмоль, выход 13,4%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,85 (с, 1H), 8,93–8,88 (м, 1H), 8,86–8,81 (м, 1H), 8,32–8,28 (м, 1H), 8,23 (м с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 363,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Метил 1-окси-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбоксилат

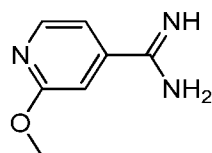


[00475] Раствор 1-оксидо-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбонитрила (70 мг, 183,54 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в HCl/MeOH (7 мл) перемешивали при 80 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*21,2 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 37%-67%, 11 мин). Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с последующей лиофилизацией с получением метил 1-оксидо-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]пиридин-1-ий-3-карбоксилата (12,27 мг, 31,04 мкмоль, выход 16,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,99 (широкий с, 1H), 9,01–8,98 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,47–8,46 (м, 1H), 8,31–8,28 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 396,1 [M+H]⁺.

I-128

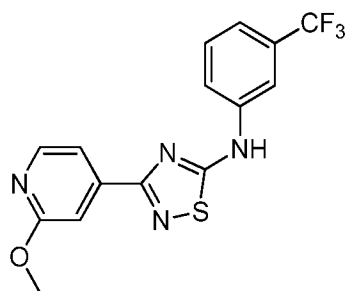


Стадия 1: 2-Метоксипиридин-4-карбоксамидин



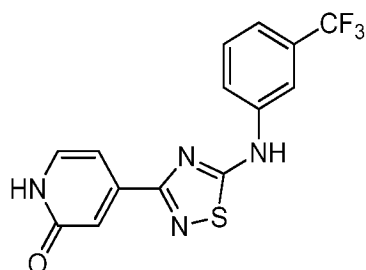
[00476] К перемешиваемому раствору 2-метоксипиридин-4-карбонитрила (480 мг, 3,58 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли NH₄Cl (1,34 г, 25,05 ммоль, 7 экв.) при 0 °С, а затем добавляли Al(CH₃)₃ (2 М, 12,52 мл, 7 экв.). Реакцию нагревали при 80 °С в течение 3 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 5/1, R_f = 0,30) показала, что исходный материал полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 3/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 5/1, R_f = 0,30) с получением 2-метоксипиридин-4-карбоксамидина (300 мг, 1,89 ммоль, выход 52,7%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 9,66 (с, 3H), 8,40 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,90 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 152,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-(2-Метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин

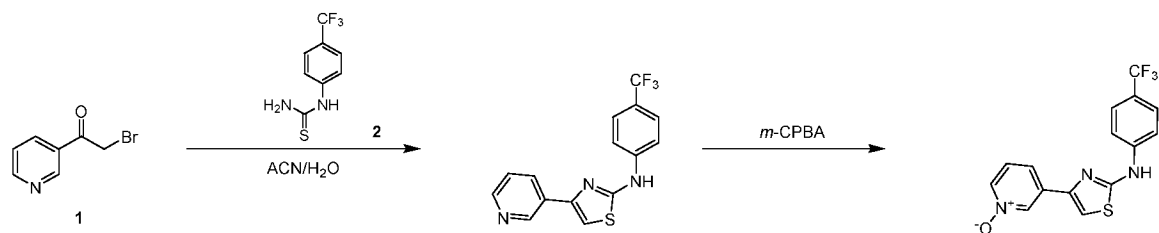


[00477] К раствору 2-метоксипиридин-4-карбоксамидина (200 мг, 1,26 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол (306,46 мг, 1,51 ммоль, 228,70 мкл, 1,2 экв.) и ТЭА (381,55 мг, 3,77 ммоль, 524,83 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 2 ч. К смеси добавляли I₂ (186,95 мг, 736,56 мкмоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (127,25 мг, 920,70 мкмоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 2 часов. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,70) показала, что исходный материал полностью израсходован, и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали ЕtОAc (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = от 1/0 до 10/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,70) с получением 3-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин (200 мг, 551,75 мкмоль, выход 89,9%, чистота 97,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,40 (с, 1H), 8,33 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,88-7,80 (м, 1H), 7,70 -7,63 (м, 2H), 7,45 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,92 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 353,6 [M+H]⁺.

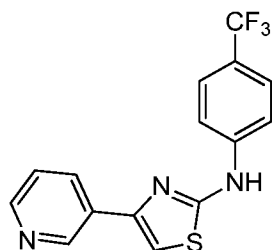
Стадия 3: 4-[5-[3-(Трифторметил)анилино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-1H-пиридин-2-он



[00478] К раствору 3-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-тиадиазол-5-амин (50 мг, 137,94 мкмоль, чистота 97,2%, 1 экв.) добавляли HBr (33,82 мг, 137,94 мкмоль, 22,70 мкл, чистота 33%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в атмосфере N₂ в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали ЕtОAc (50 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-[5-[3-(трифторметил)анилино]-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-1H-пиридин-2-он (24,45 мг, 69,24 мкмоль, выход 50,2%, чистота 95,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,65 (широкий с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,68 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,85 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 339,0 [M+H]⁺.

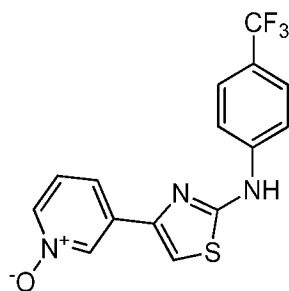


Стадия 1: 4-(3-Пиридил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00479] К раствору 2-бром-1-(3-пиридил)этанона (1 г, 3,03 ммоль, чистота 85%, 1,2 экв., HBr) в ACN (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли [4-(трифторметил)фенил]тиомочевину (1,11 г, 2,52 ммоль, чистота 50%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течении 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось два новых пятна. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/3, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) с получением 4-(3-пиридил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (500 мг, 1,40 ммоль, выход 55,6%, чистота 90,0%), в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,79 (широкий с, 1H), 9,18 (широкий с, 1H), 8,57-8,48 (м, 1H), 8,30 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,72 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 322,3 [M+H]⁺.

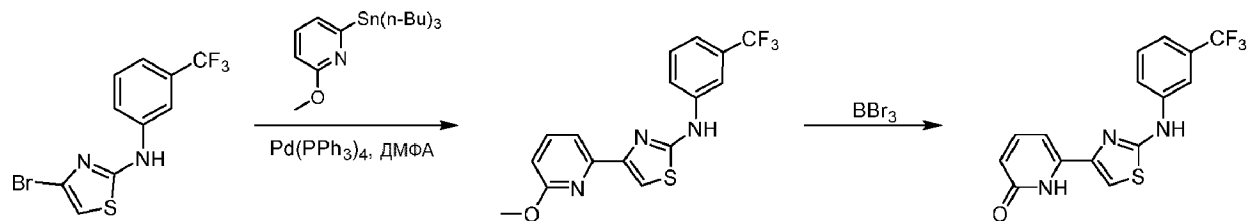
Стадия 2: 4-(1-Оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



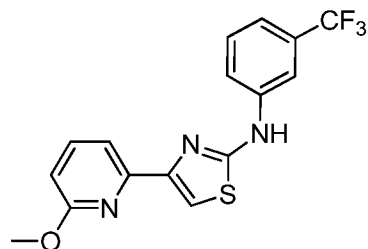
[00480] К раствору 4-(3-пиридил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (500 мг, 1,40 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли *m*-CPBA (1,66 г, 7,70 ммоль, чистота 80%, 5,5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течении 12 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл), гасили Na₂S₂O₃ (1,5 г) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (56,8 мг, 163,29 мкмоль, выход 11,7%, чистота 97,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,83 (с, 1H), 8,80-8,73 (м, 1H), 8,19 (д, *J* = 6,3 Гц,

1H), 7,92–7,87 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,49 (дд, $J=6,5, 8,0$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 338,1 $[M+H]^+$.

I-130

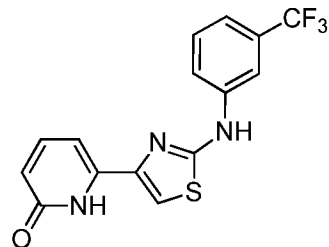


Стадия 1: 4-(6-Метокси-2-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00481] К раствору 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (200 мг, 618,94 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) и трибутил-(6-метокси-2-пиридила)станнана (295,73 мг, 742,73 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (35,76 мг, 30,95 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 120 °C в атмосфере N_2 в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,5$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,5$) с получением 4-(6-метокси-2-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (200 мг, 426,93 мкмоль, выход 68,9%, чистота 75,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,66 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 7,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,30-7,24 (м, 1H), 6,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 326,0 $[M+H]^+$.

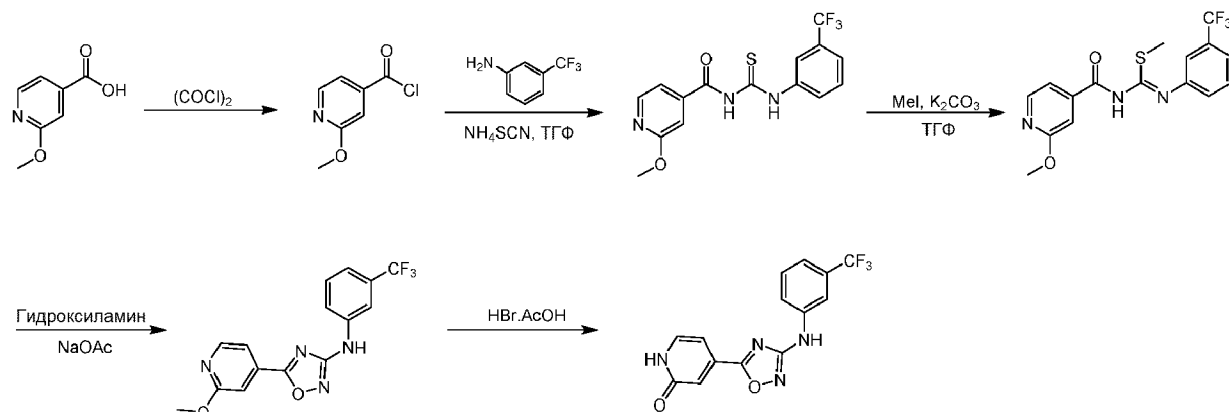
Стадия 2: 6-[2-[3-(Трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-1H-пиридин-2-он



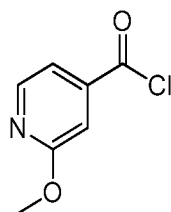
[00482] К раствору 4-(6-метокси-2-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (133,33 мг, 284,62 мкмоль, чистота 75%, 1 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли HBr (2 мл, чистота 33%). Смесь перемешивали при 80 °C в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM

NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин) с получением 6-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-1*H*-пиридин-2-она (21,74 мг, 60,95 мкмоль, выход 21,4%, чистота 94,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,49 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,35 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 338,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-133

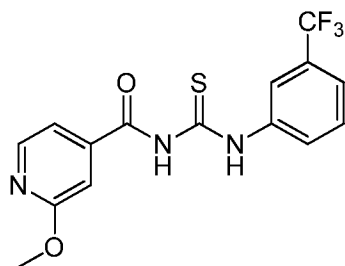


Стадия 1: 2-Метоксипиридин-4-карбонилхлорид



[00483] К раствору 2-метоксипиридин-4-карбоновой кислоты (2 г, 13,06 ммоль, 1 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли оксалилдихлорид (4,97 г, 39,18 ммоль, 3 экв.) при 10 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением 2-метоксипиридин-4-карбонилхлорида (2,7 г, 12,98 ммоль, выход 99,4%, чистота 100,0%, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

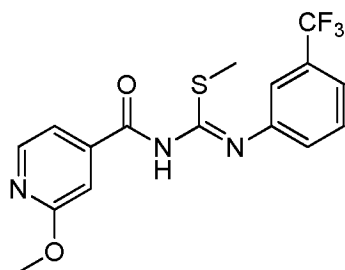
Стадия 2: 2-Метокси-*N*-[[3-(трифторметил)фенил]карбамотионил]пиридин-4-карбоксамид



[00484] К раствору NH_4SCN (1,44 г, 18,88 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли 2-метоксипиридин-4-карбонилхлорид (2,7 г, 15,74 ммоль, чистота 100%, 1 экв.) при перемешивании при 0 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли 3-(трифторметил)анилин (3,04 г, 18,88 ммоль, 2,36 мл, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 10 °С в атмосфере N_2 в течении 2 ч. ТСХ ($\text{PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,55$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от $\text{PE/EtOAc} = 100/1$ до 3/1, ТСХ: $\text{PE/EtOAc} = 3/1$, $R_f = 0,55$) с получением 2-

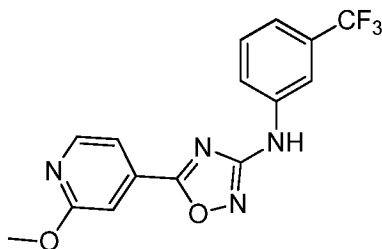
метокси-*N*-[[3-(трифторметил)фенил]карбамотионил]пиридин-4-карбоксамида (1,66 г, 4,44 ммоль, 28,2% выход, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 12,40 (с, 1H), 11,91 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,72–7,60 (м, 2H), 7,42 (дд, $J = 1,2, 5,6$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 3,92 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 356,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-Метокси-*N*-[(*Z*)-*C*-метилсульфанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбомидоил]пиридин-4-карбоксамида



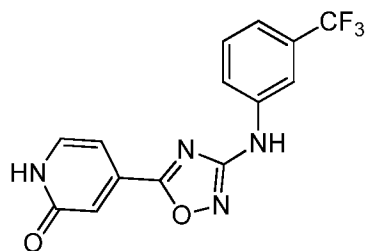
[00485] К раствору 2-метокси-*N*-[[3-(трифторметил)фенил]карбамотионил]пиридин-4-карбоксамида (1,05 г, 2,81 ммоль, чистота 95,0%, 1 экв.) и K_2CO_3 (777,92 мг, 5,63 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли MeI (798,91 мг, 5,63 ммоль, 350,40 мкл, 2 экв.) в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением нас. вод. NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метокси-*N*-[(*Z*)-*C*-метилсульфанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбомидоил]пиридин-4-карбоксамида (1 г, 2,57 ммоль, выход 91,4%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,62 (с, 1H), 8,28 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,06–7,50 (м, 4H), 7,44–7,30 (м, 1H), 7,24–7,11 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,34 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 369,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 5-(2-Метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-амин



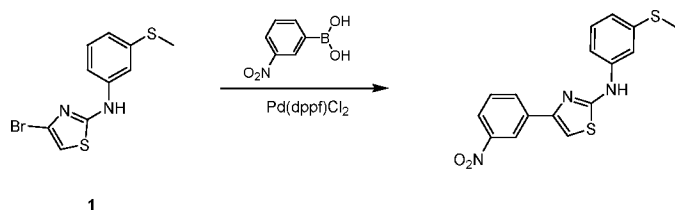
[00486] К раствору гидроксилamina (268,27 мг, 8,12 ммоль, 10 экв.) и NaOAc (666,26 мг, 8,12 ммоль, 10 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли 2-метокси-*N*-[(*Z*)-*C*-метилсульфанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбомидоил]пиридин-4-карбоксамида (315,79 мг, 812,21 мкмоль, чистота 95,0%, 1 экв.) в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали при 10 °С в атмосфере N_2 в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-амин (300 мг, 802,93 мкмоль, выход 98,9%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС m/z 370,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 4-[3-[3-(Трифторметил)анилино]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1*H*-пиридин-2-он

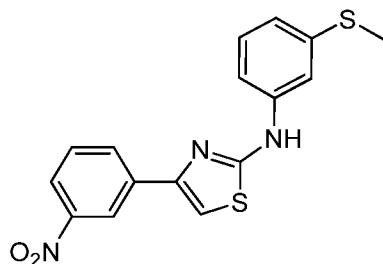


[00487] К раствору 5-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-3-амин (50 мг, 133,82 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли HBr (2,98 г, 2 мл, чистота 33%). Смесь перемешивали при 50 °С в течении 10 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; В%: 45%-68%, 11 мин) с получением 4-[3-[3-(трифторметил)анилино]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-1*H*-пиридин-2-она (14,94 мг, 44,10 мкмоль, выход 32,9%, чистота 95,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,87 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,52 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 323,0 [M+H]⁺.

I-136



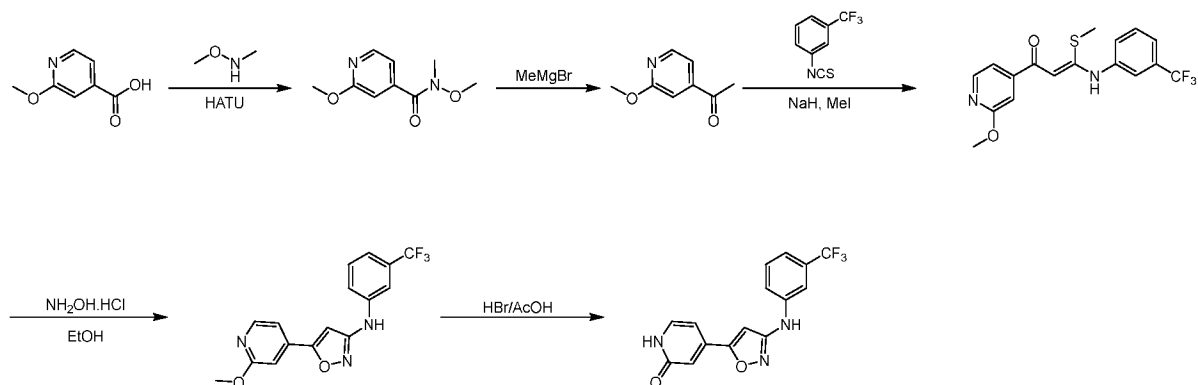
Стадия 1: *N*-(3-Метилсульфанилфенил)-4-(3-нитрофенил)тиазол-2-амин



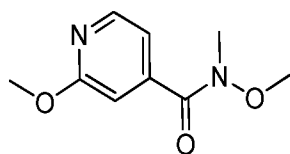
[00488] Смесь 4-бром-*N*-(3-метилсульфанилфенил)тиазол-2-амин (220 мг, 657,31 мкмоль, 90%, 1 экв.), (3-нитрофенил)бороновой кислоты (164,59 мг, 985,97 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (4,81 мг, 6,57 мкмоль, 0,01 экв.), Cs₂CO₃ (428,33 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 80°С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин) и лиофилизировали с получением *N*-(3-метилсульфанилфенил)-4-(3-нитрофенил)тиазол-2-амин (45,27 мг, 126,81 мкмоль, выход 19,3%, чистота 96,2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,72 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,21–8,15 (м, 2H), 7,59 (т, *J* = 8,1

Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,32–7,28 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,12 (дд, $J = 1,3, 7,9$ Гц, 1H), 7,04–6,98 (м, 2H), 2,57 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 344,1 $[M+H]^+$.

I-139

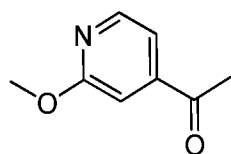


Стадия 1: *N*,2-диметокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамид



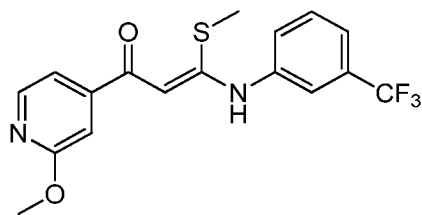
[00489] К раствору 2-метоксипиридин-4-карбоновой кислоты (5 г, 32,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли *N*-метоксиметанамин (7,96 г, 81,63 ммоль, 2,5 экв., HCl), HATU (18,62 г, 48,98 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (14,77 г, 114,28 ммоль, 19,90 мл, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,40$) с получением *N*,2-диметокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамид (6,8 г, 31,19 ммоль, выход 95,5%, чистота 90,0%), в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,27-8,22 (м, 1H), 7,08 (дд, $J = 1,2, 5,1$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,25 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 197,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(2-Метокси-4-пиридил)этанон



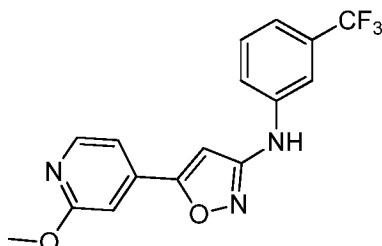
[00490] К раствору *N*,2-диметокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамид (5,0 г, 22,94 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли MeMgBr (26,76 мл, 3,5 экв., 3 М в ТГФ) по каплям в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в атмосфере N_2 в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,76$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь выливали в насыщ. водн. Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (3,5 г, 20,84 ммоль, выход 90,9%, чистота 90,0%) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,33-8,27 (м, 1H), 7,30 (дд, $J = 1,5, 5,4$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

Стадия 3: (Z)-1-(2-Метокси-4-пиридил)-3-метилсульфанил-3-[3-(трифторметил)анилино]проп-2-ен-1-он



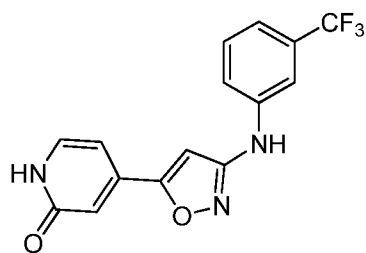
[00491] К раствору 1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (455 мг, 2,71 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (129,92 мг, 3,25 ммоль, 60% чистота, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Добавляли 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензол (550 мг, 2,71 ммоль, 410,45 мкл, 1 экв.) и смесь перемешивали при 15°С в течение 30 мин. Добавляли MeI (385,00 мг, 2,71 ммоль, 168,86 мкл, 1 экв.) и полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 30 мин. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) с получением (Z)-1-(2-метокси-4-пиридил)-3-метилсульфанил-3-[3-(трифторметил)анилино]проп-2-ен-1-она (550 мг, 1,34 ммоль, выход 49,6%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 13,54 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 3H), 7,46 (дд, *J* = 1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,59 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 369,6 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-(2-Метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-амин



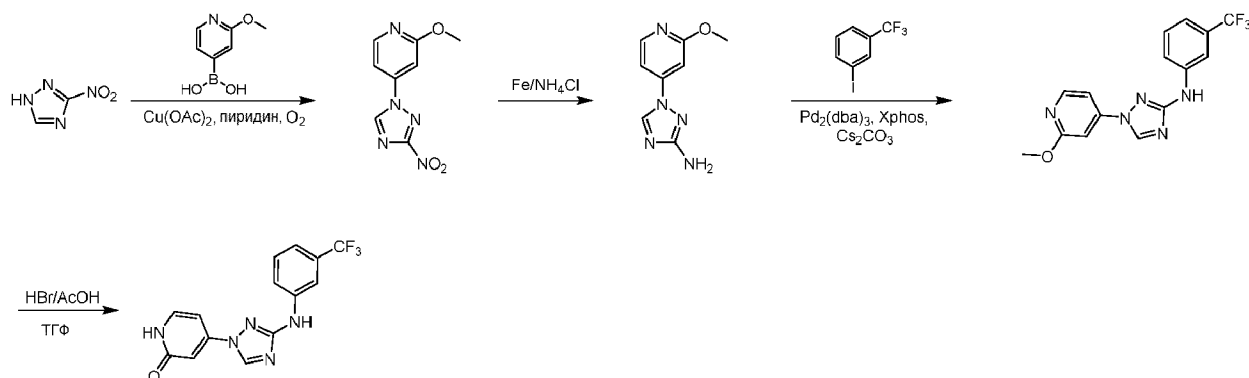
[00492] К раствору (Z)-1-(2-метокси-4-пиридил)-3-метилсульфанил-3-[3-(трифторметил)анилино]проп-2-ен-1-она (500 мг, 1,22 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли NH₂OH·HCl (339,55 мг, 4,89 ммоль, 4 экв.) и KOH (205,63 мг, 3,66 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ (колодка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 5-(2-метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-амин (60 мг, 170,01 мкмоль, выход 13,9%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,28 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,20 (дд, *J* = 1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,99 (с, 3H).

Стадия 5: 4-[3-[3-(Трифторметил)анилино]изоксазол-5-ил]-1H-пиридин-2-он

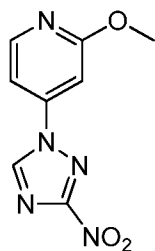


[00493] Раствор 5-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]изоксазол-3-амин (50 мг, 134,22 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) и HBr/AcOH (1,5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35%-55%, 9 мин). Желаемую фракцию подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH = 8 и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с последующей лиофилизацией с получением 4-[3-[3-(трифторметил)анилино]изоксазол-5-ил]-1*H*-пиридин-2-она (29,53 мг, 91,92 мкмоль, выход 68,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,85 (широкий с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59-7,47 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,62 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 322,1 [M+H]⁺.

I-143 и I-144



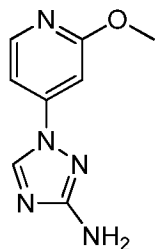
Стадия 1: 2-Метокси-4-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин



[00494] К раствору (2-метокси-4-пиридил)бороновой кислоты (4 г, 26,15 ммоль, 1,2 экв.) и 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (2,49 г, 21,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (5,94 г, 32,69 ммоль, 1,5 экв.) и пиридин (3,45 г, 43,59 ммоль, 3,52 мл, 2,0 экв.) в атмосфере O₂ (15 фунтов на квад. дюйм). Смесь перемешивали в атмосфере O₂ (15 фунтов на квад. дюйм) при 10 °С в течение 10 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,55) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который

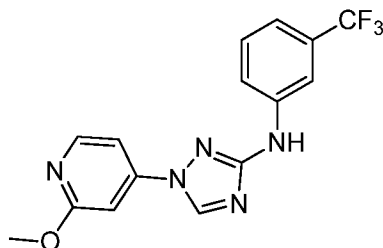
очищали препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН = 5/1, ТСХ: ДХМ/МеОН = 10/1, $R_f = 0,55$) с получением 2-метокси-4-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (1,2 г, 5,43 ммоль, выход 24,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ м.д. 9,77 (с, 1H), 8,41 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J = 2,0, 6,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Стадия 2: 1-(2-Метокси-4-пиридил)-1,2,4-триазол-3-амин



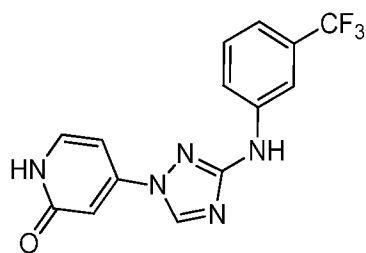
[00495] К раствору 2-метокси-4-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (1 г, 4,52 ммоль, чистота 100%, 1 экв.) в МеОН (25 мл) добавляли Pd/C (чистота 10%) в атмосфере H_2 (15 фунтов на квад. дюйм). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на квад. дюйм) при 10 °C в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1, $R_f = 0,35$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-(2-метокси-4-пиридил)-1,2,4-триазол-3-амин (850 мг, 4,22 ммоль, выход 93,4%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ м.д. 9,03 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J = 2,0, 6,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,93 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

Стадия 3: 1-(2-Метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин



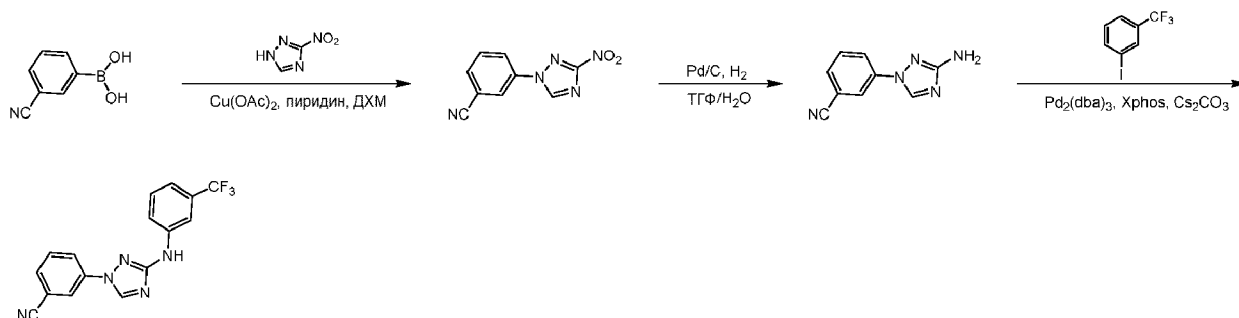
[00496] К раствору 1-(2-метокси-4-пиридил)-1,2,4-триазол-3-амин (500 мг, 2,48 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) и 1-йодо-3-(трифторметил)бензола (675,78 мг, 2,48 ммоль, 357,56 мкл, 1 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,21 г, 3,73 ммоль, 1,5 экв.), XPhos (59,22 мг, 124,22 мкмоль, 0,05 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113,75 мг, 124,22 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течении 2 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,4$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до, ТСХ: PE/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,4$) с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Phenomenex SynergiC18 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 53% - 73%, 9 мин) с получением 1-(2-метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин (520 мг, 1,51 ммоль, выход 60,9%, чистота 97,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ м.д. 10,07 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,31 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 335,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-[3-[3-(Трифторметил)анилино]-1,2,4-триазол-1-ил]-1H-пиридин-2-он

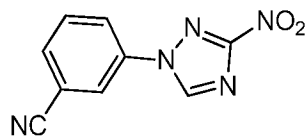


[00497] К раствору 1-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин (200 мг, 581,90 мкмоль, чистота 97,55 %, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли НВг (10,57 г, 43,11 ммоль, 7,09 мл, чистота 33%, 74,09 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 40%-60%, 9 мин) с получением 4-[3-[3-(трифторметил)анилино]-1,2,4-триазол-1-ил]-1H-пиридин-2-она (126,01 мг, 388,86 мкмоль, выход 66,8%, чистота 99,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,73 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J* = 2,4, 7,2 Гц, 1H), 6,71 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 322,0 [M+H]⁺.

I-145



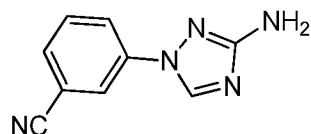
Стадия 1: 3-(3-Нитро-1,2,4-триазол-1-ил)бензонитрил



[00498] К раствору (3-цианофенил)бороновой кислоты (4 г, 27,22 ммоль, 1,2 экв.) и 3-нитро-1H-1,2,4-триазола (2,59 г, 22,69 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли пиридин (3,59 г, 45,37 ммоль, 3,66 мл, 2,0 экв.) и Cu(OAc)₂ (6,18 г, 34,03 ммоль, 1,5 экв.) при перемешивании в атмосфере O₂ (15 фунтов на квадрат. дюйм). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 часов в атмосфере O₂ (15 фунтов на квадрат. дюйм). ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,5) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,5) с получением 3-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)бензонитрила (700 мг, 3,25 ммоль, выход 14,3%, чистота 99,1%).

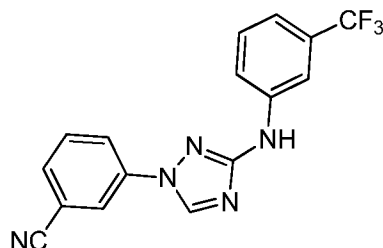
чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 9,66 (с, 1H), 8,55-8,45 (м, 1H), 8,31-8,21 (м, 1H), 8,09-8,00 (м, 1H), 7,92-7,81 (м, 1H).

Стадия 2: 3-(3-Амино-1,2,4-триазол-1-ил)бензонитрил

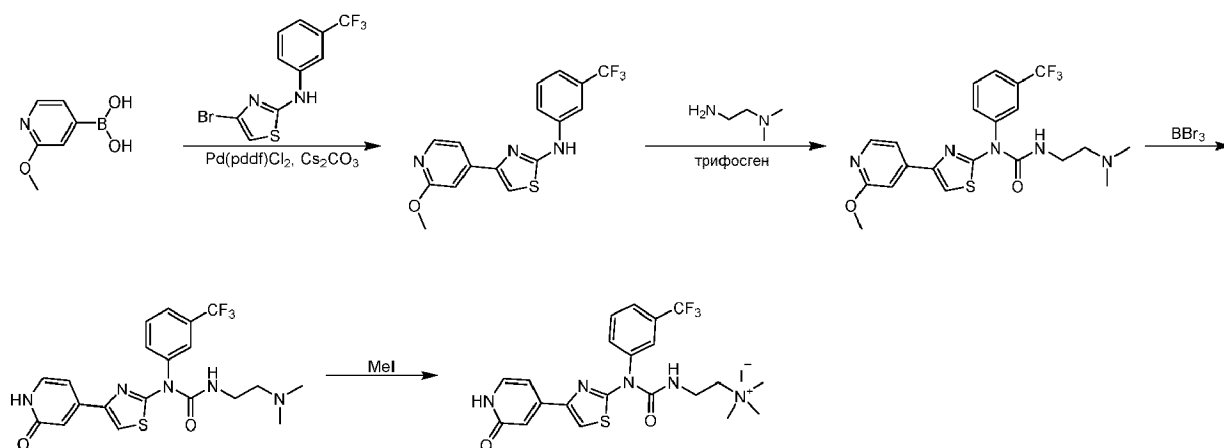


[00499] Смесь 3-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)бензонитрила (300 мг, 1,39 ммоль, чистота 100%, 1 экв.) и Pd/C (1,48 г, 1,39 ммоль, чистота 10%, 1,0 экв.) в MeOH (25 мл) дегазировали и продували H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 при температуре 10 °C в течение 2 ч. ТСХ (PDCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,4) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 3-(3-амино-1,2,4-триазол-1-ил)бензонитрила (250 мг, 1,28 ммоль, выход 91,9%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,94 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09–7,99 (м, 1H), 7,76–7,64 (м, 2H), 5,84 (с, 2H).

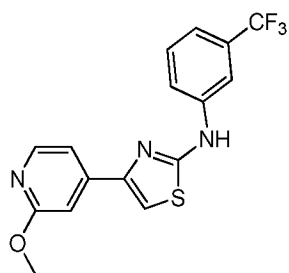
Стадия 3: 3-[3-[3-(Трифторметил)анилино]-1,2,4-триазол-1-ил]бензонитрил



[00500] К раствору 3-(3-амино-1,2,4-триазол-1-ил)бензонитрила (200 мг, 864,00 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) и 1-йод-3-(трифторметил)бензола (235,01 мг, 864,00 мкмоль, 124,35 мкл, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (422,26 мг, 1,30 ммоль, 1,5 экв.), XPhos (20,59 мг, 43,20 мкмоль, 0,05 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (39,56 мг, 43,20 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex SynergiC18 150 * 30 мм * 4 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 55%-75%, 9 мин) с получением 3-[3-[3-(трифторметил)анилино]-1,2,4-триазол-1-ил]бензонитрила (33,56 мг, 99,85 мкмоль, выход 11,6%, чистота 97,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 10,02 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,53 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 7,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 329,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

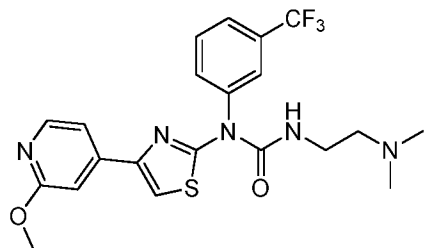


Стадия 1: 4-(2-Метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00501] К раствору 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (600 мг, 1,67 ммоль, чистота 90%, 0,84 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли (2-метокси-4-пиридил)бороновую кислоту (350 мг, 2,29 ммоль, 1,15 экв.) и Cs₂CO₃ (1,30 г, 3,98 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf) Cl₂ (72,80 мг, 99,50 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в атмосфере N₂ в течении 16 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 5/1, R_f = 0,15) с получением 4-(2-метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (390 мг, 1,01 ммоль, выход 50,7%, чистота 90,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,60 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J* = 1,4, 5,3 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 3,90 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 352,6 [M+H]⁺.

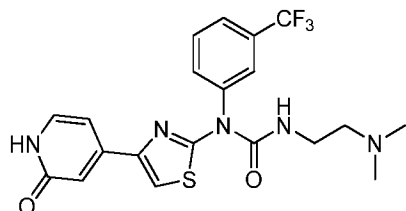
Стадия 2: 3-[2-(Диметиламино)этил]-1-[4-(2-метокси-4-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00502] К раствору 4-(2-метокси-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (390 мг, 1,01 ммоль, чистота 90,9%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (449,13 мг, 1,51 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (391,21 мг, 3,03 ммоль, 527,24 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(2-метокси-4-пиридил)-2-тиазол-2-ил)(3-

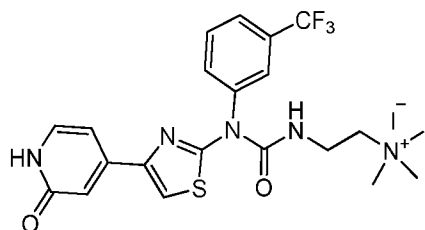
(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). К раствору *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамина (71,16 мг, 807,20 мкмоль, 88,17 мкл, 0,8 экв.), DIEA (391,21 мг, 3,03 ммоль, 527,24 мкл, 3 экв.) и DMAP (12,33 мг, 100,90 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли (4-(2-метоксипиридин-4-ил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (15 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от EtOAc/MeOH = от 1/0 до 1/1, R_f = 0,38) с получением 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(2-метокси-4-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (120 мг, 246,45 мкмоль, выход 24,4%, чистота 95,6%) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,14 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,80–7,75 (м, 1H), 7,72–7,66 (м, 2H), 7,64–7,59 (м, 1H), 7,32–7,27 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,58–3,48 (м, 2H), 2,54 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,34 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 466,1 [M+H]⁺.

Стадия _____ 3: 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(2-оксо-1*H*-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



[00503] К раствору 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(2-метокси-4-пиридил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (120 мг, 246,45 мкмоль, чистота 95,6%, 1 экв.) добавляли HBr₃ (5 мл, чистота 33%). Смесь перемешивали при 70 °С в течении 12 ч. в атмосфере N₂. Смесь нейтрализовали 2 н. NaOH до pH=8. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 28%-58%, 10 мин) с получением 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(2-оксо-1*H*-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (42 мг, 91,91 мкмоль, выход 37,3%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,97 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,80–7,76 (м, 1H), 7,73–7,67 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,51 (с, 2H), 2,30 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 452,2 [M+H]⁺.

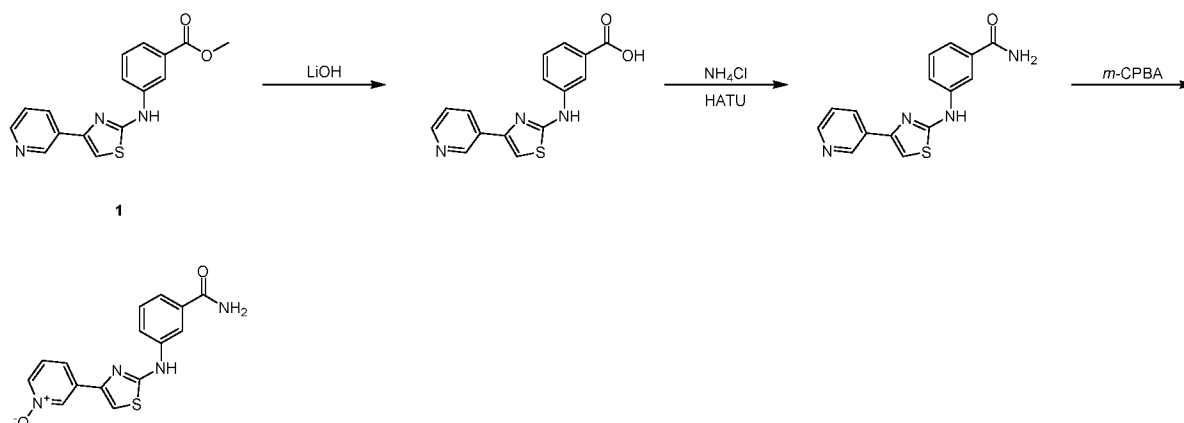
Стадия _____ 4: 3-(2-ВЛАНэтил)-1-[4-(2-оксо-1*H*-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



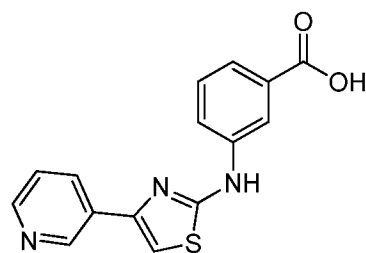
[00504] К раствору 3-[2-(диметиламино)этил]-1-[4-(2-оксо-1*H*-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил]-1-[3-

(трифторметил)фенил]мочевины (42 мг, 91,91 мкмоль, чистота 98,8%, 1 экв.) в MeCN (4 мл) добавляли MeI (65,23 мг, 459,57 мкмоль, 28,61 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течении 2 ч. Раствор разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали с получением 3-(2-ВЛАНэтил)-1-[4-(2-оксо-1*H*-пиридин-4-ил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (25,59 мг, 43,12 мкмоль, выход 46,9%, чистота 100,0%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 11,41 (с, 1H), 7,97-7,77 (м, 5H), 7,31 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,48-6,37 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,44 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,08 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 466,2 [M-I]⁺.

I-147

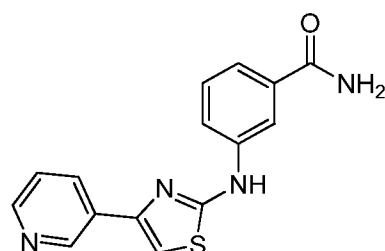


Стадия 1: 3-[[4-(3-Пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензойная кислота



[00505] К раствору метил 3-[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензоата (800 мг, 2,31 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и MeOH (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (1 М, 11,56 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли H₂O (30 мл) и 1 н. HCl (20 мл, pH довели до 6). Смесь фильтровали и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 3-[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензойной кислоты (800 мг, неочищенная) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 13,55-12,33 (м, 1H), 10,68 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,52 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,98 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H); ЭС-ЖХМС *m/z* 298,0 [M+H]⁺.

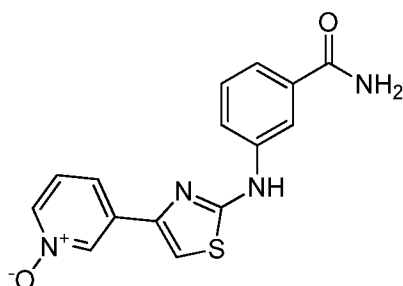
Стадия 2: 3-[[4-(3-Пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензамид



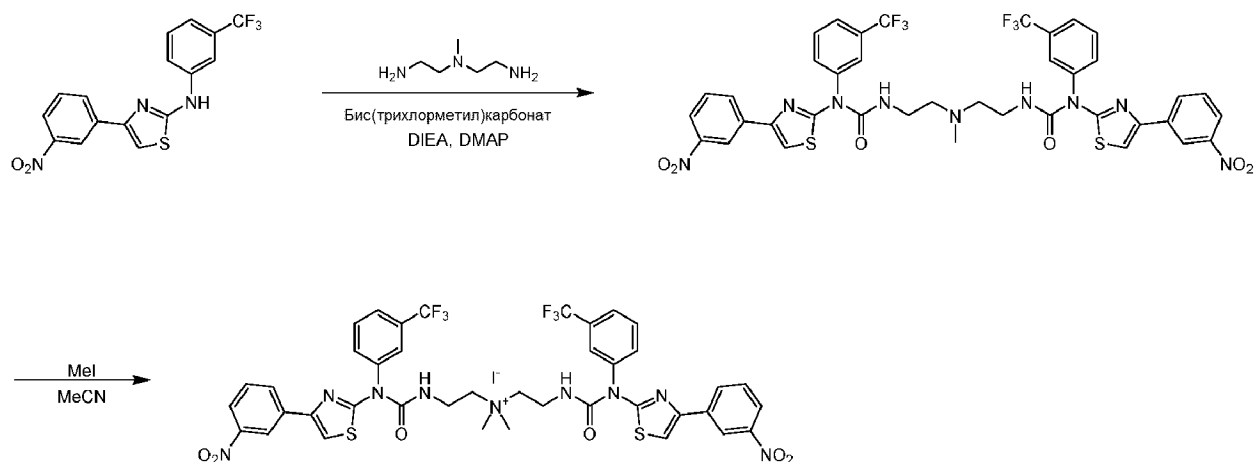
[00506] К раствору 3-[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензойной кислоты (400 мг, 1,35 ммоль,

чистота Н/О, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NH_4Cl (287,84 мг, 5,38 ммоль, 4 экв.), DIEA (173,87 мг, 1,35 ммоль, 234,32 мкл, 1 экв.) и HATU (613,83 мг, 1,61 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого EtOAc до EtOAc/MeOH = 7/1, ТСХ: EtOAc/MeOH = 5/1, R_f = 0,50) с получением 3-[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензамида (200 мг, 539,91 мкмоль, выход 40,1%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,52 (с, 1H), 9,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,52 (дд, J = 1,4, 4,7 Гц, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,34 (ш. с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 297,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 3-[[4-(1-Оксидопиридин-1-ий-3-ил)тиазол-2-ил]амино]бензамид

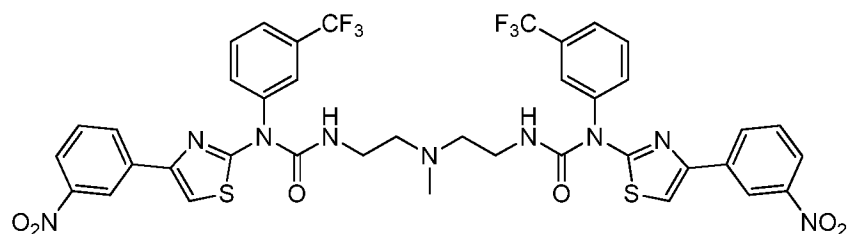


[00507] К раствору 3-[[4-(3-пиридил)тиазол-2-ил]амино]бензамида (100 мг, 269,95 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли *m*-CPBA (174,69 мг, 809,86 мкмоль, чистота 80%, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 15%-35 %, 9 мин) и лиофилизировали с получением остатка, к которому добавляли насыщ. вод. NaHCO_3 (10 мл, pH доводили до 9) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали с получением 3-[[4-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)тиазол-2-ил]амино]бензамида (21,77 мг, 69,70 мкмоль, выход 25,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,54 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,17 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 3H), 7,35 (широкий с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 313,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



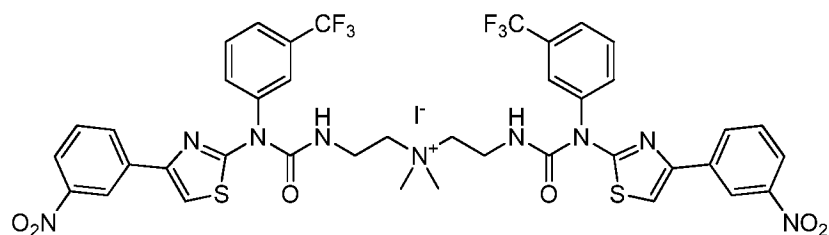
Стадия _____ 1:

3-[2-[Метил-[2-[[[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]амино]этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина



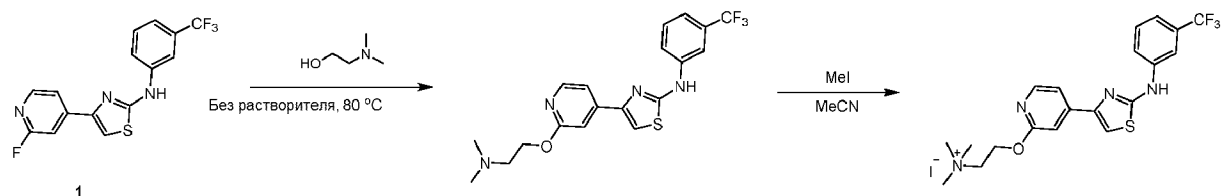
[00508] К раствору 4-(3-нитрофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 383,22 мкмоль, 70%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (159,21 мг, 536,50 мкмоль, 1,4 экв.), DIEA (148,58 мг, 1,15 ммоль, 200,24 мкл, 3 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, получая (4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный). Затем к раствору *N'*-(2-аминоэтил)-*N'*-метилэтан-1,2-диамина (17,96 мг, 153,29 мкмоль, 0,4 экв.), DIEA (148,58 мг, 1,15 ммоль, 200,24 мкл, 3 экв.) и DMAP (4,68 мг, 38,32 мкмоль, 0,1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли (4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбаминхлорид (неочищенный) в ДХМ (2 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. К смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме при 25 °С с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм *4 мкм: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 48%-68%, 9 мин), с последующей лиофилизацией с получением продукта. К продукту добавляли насыщ. вод. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме при 25 °С с получением 3-[2-[метил-[2-[[[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]амино]этил]-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (30 мг, 33,34 мкмоль, выход 8,7%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,51-8,51 (м, 1H), 8,50 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,4, 8,1 Гц, 2H), 8,06 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,78 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,72-7,65 (м, 4H), 7,61-7,52 (м, 4H), 7,15 (с, 2H), 3,46 (кв, *J* = 6,1 Гц, 4H), 2,72 (т, *J* = 6,4 Гц, 4H), 2,38 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 900,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: **3-(2-ВЛАНэтил)-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевина**

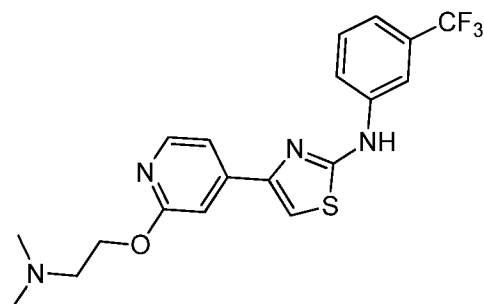


[00509] К раствору 3-[2-[метил-2-[[[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]амино]этил]амино]этил-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (30 мг, 33,34 мкмоль, 100%, 1 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли MeI (47,32 мг, 333,39 мкмоль, 20,75 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 4 ч. Раствор разбавляли водой (10 мл), затем лиофилизировали с получением 3-(2-BLANэтил)-1-[4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил]-1-[3-(трифторметил)фенил]мочевины (22,42 мг, 21,52 мкмоль, выход 64,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,32 (с, 2H), 8,08 (дд, $J = 1,4, 8,0$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,99 (с, 4H), 7,89-7,87 (м, 3H), 7,86-7,80 (м, 3H), 7,62 (т, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,00-6,95 (м, 2H), 3,55 (д, $J = 5,1$ Гц, 4H), 3,46 (д, $J = 5,9$ Гц, 4H), 3,10 (с, 6H); ЭС-ЖХМС m/z 914,1 $[\text{M-I}]^+$.

I-149

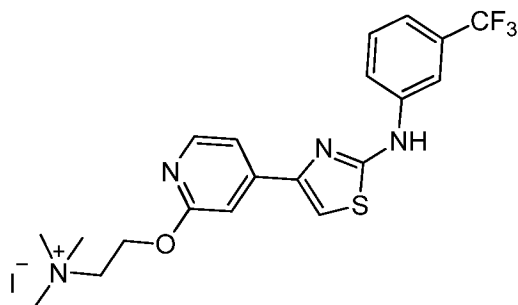


Стадия 1: 4-[2-[2-(Диметиламино)этокси]-4-пиридил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



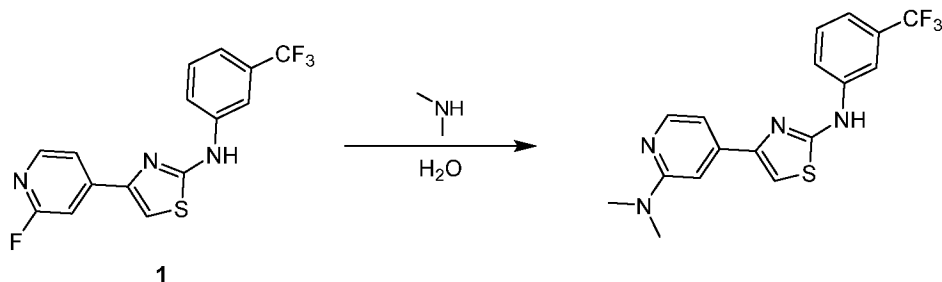
[00510] К смеси 4-(2-фтор-4-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (50 мг, 132,62 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в 2-(диметиламино)этанол (11,82 мг, 132,62 мкмоль, 13,31 мкл, 1 экв.) добавляли Cs_2CO_3 (43,21 мг, 132,62 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN; В%: 46%-76%, 10 мин) с получением 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-4-пиридил]-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (15 мг, 34,89 мкмоль, выход 26,3%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ЭС-ЖХМС m/z 409,1 $[\text{M+H}]^+$.

Стадия 2: N-[3-(Трифторметил)фенил]-4-[2-[2-[BLAH(триметил)- λ 5-азанил]этокси]-4-пиридил]тиазол-2-амин

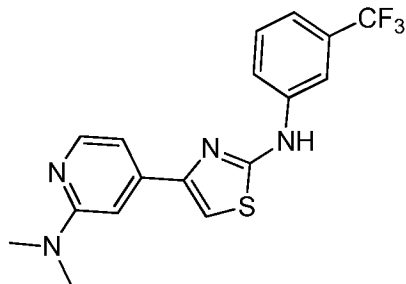


[00511] К раствору 4-[2-[2-(диметиламино)этокси]-4-пиридил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (15 мг, 34,89 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли MeI (24,76 мг, 174,44 мкмоль, 10,86 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 5 часов. Раствор гасили добавлением H₂O (0,5 мл) и лиофилизировали с получением *N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-[2-[2-[BLAH(триметил)-λ⁵-азанил]этокси]-4-пиридил]тиазол-2-амин (17,44 мг, 29,56 мкмоль, выход 84,7%, чистота 93,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,92 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,25 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,21 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 423,2 [M-I]⁺.

I-153

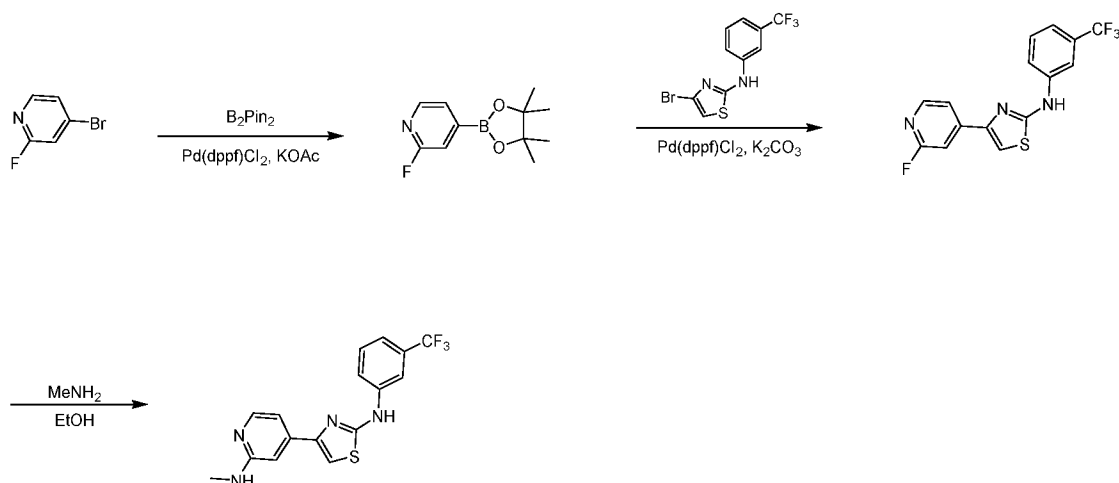


Стадия 1: 4-(2-(Диметиламино)пиридин-4-ил)-*N*-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин

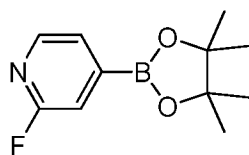


[00512] Смесь 4-(2-фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (80 мг, 212,20 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) и *N*-метилметанамина (95,67 мг, 2,12 ммоль, 107,49 мкл, 10 экв.) в H₂O (1 мл) продували N₂. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч в микроволновой печи (1 бар). Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 35%-55%, 11 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-[2-(диметиламино)-4-пиридил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (25,18 мг, 67,88 мкмоль, выход 32,0%, чистота 98,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,26-8,16 (м, 2H), 7,47 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 7,32 (широкий с, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,91 (дд, *J* = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 3,18 (с, 6H); ЭС-ЖХМС *m/z* 365,2 [M+H]⁺.

I-154

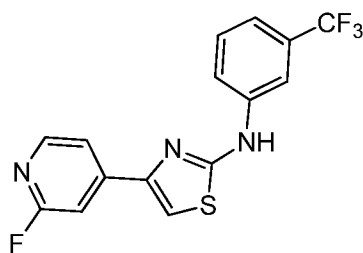


Стадия 1: 2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



[00513] К раствору 4-бром-2-фторпиридина (2,8 г, 15,91 ммоль, 1 экв.) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (4,85 г, 19,09 ммоль, 1,2 экв.) и KOAc (3,12 г, 31,82 ммоль, 2 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (582,08 мг, 795,52 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,66) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакцию гасили H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 4). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,66) с получением 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3,7 г, 15,76 ммоль, выход 99,1%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,24 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 1,36 (с, 12H).

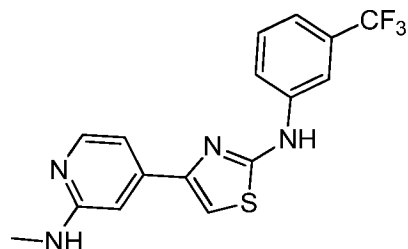
Стадия 2: 4-(2-Фторпиридин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин



[00514] К раствору 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (784,74 мг, 3,34 ммоль, чистота 95%, 1,2 экв.), 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (1 г, 2,79 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) и K₂CO₃ (577,42 мг, 4,18 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (101,90 мг, 139,26 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере N₂ в течении 12 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,32) показала, что образовалась новая точка, и исходный материал полностью израсходован. Реакцию гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ:

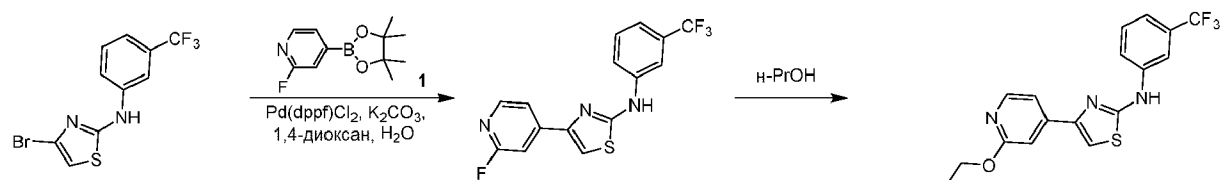
PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,32) с получением 4-(2-фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (310 мг, 822,26 мкмоль, выход 29,5%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,26 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62–7,59 (м, 1H), 7,52 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40–7,35 (м, 2H), 7,18 (с, 1H).

Стадия 3: 4-(2-(Метиламино)пиридин-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

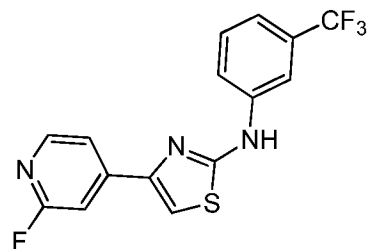


[00515] Смесь 4-(2-фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (50 мг, 132,62 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) и MeNH_2 (12,48 мг, 132,62 мкмоль, 2 мл, чистота 33%, 1 экв.) в EtOH (1 мл) продували N_2 . Смесь перемешивали при микроволновом облучении (1 бар) при 90 °C в течение 5 часов. Смесь концентрировали и добавляли MeOH (1 мл). Смесь фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Abela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]); В%: 45%-75%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-[2-(метиламино)-4-пиридил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (17,49 мг, 49,92 мкмоль, выход 37,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,12 (с, 1H), 8,07 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,56–7,45 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,01 (д, J = 5,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 351,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-155



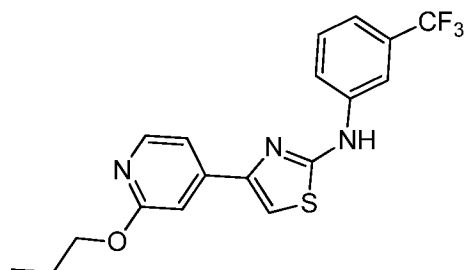
Стадия 1: 4-(2-Фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00516] К раствору 4-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (526,32 мг, 1,55 ммоль, чистота 95,0%, 1 экв.) и 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (435,97 мг, 1,86 ммоль, чистота 95,0%, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) добавляли K_2CO_3 (320,79 мг, 2,32 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 (56,61 мг, 77,37 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90 °C в атмосфере N_2 в течении 3 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном

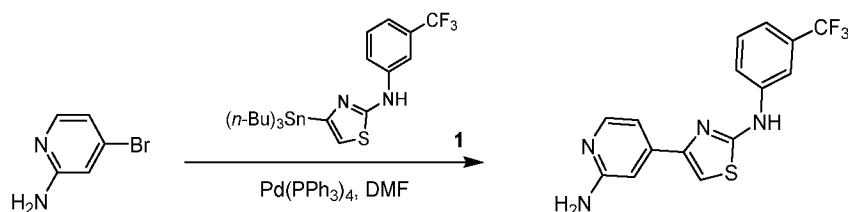
давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) с получением 4-(2-фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (100 мг, 235,77 мкмоль, выход 15,2%, чистота 80,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,26 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,60 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 340,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 4-(2-Пропокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

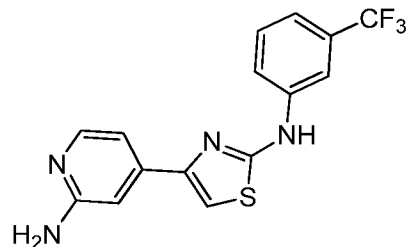


[00517] Смесь 4-(2-фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (80 мг, 212,20 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (103,71 мг, 318,29 мкмоль, 1,5 экв.) в пропан-1-оле (12,75 мг, 212,20 мкмоль, 15,94 мкл, 1 экв.) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере N_2 в течении 5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 65%-95%, 10 мин) с получением 4-(2-пропокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (25,33 мг, 66,62 мкмоль, выход 31,4%, чистота 99,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,19 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,24 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,75 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 0,99 (т, J = 7,6 Гц, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 380,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-156



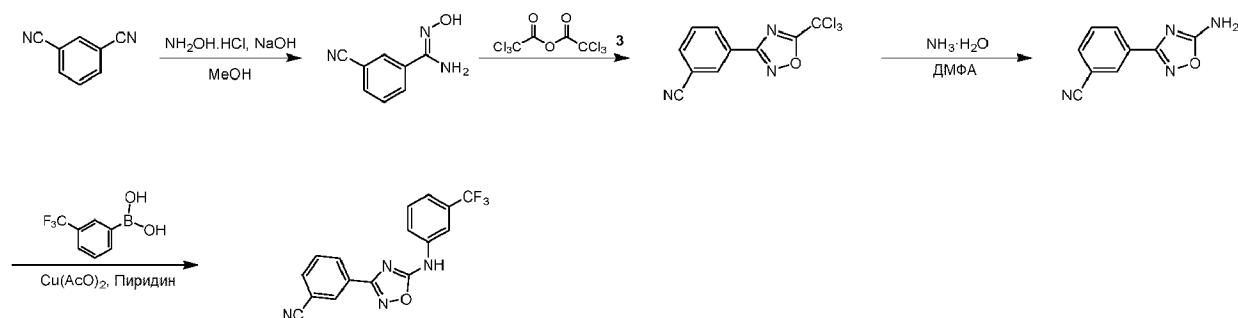
Стадия 1: 4-(2-Амино-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



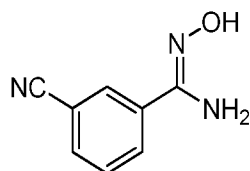
[00518] К раствору 4-бромпиридин-2-амина (60 мг, 346,80 мкмоль, 1 экв.) и 4-трибутилстанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (369,88 мг, 416,16 мкмоль, чистота 60%, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40,07 мг, 34,68 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 120 °С в атмосфере N_2 в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (40 мл x 3) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-(2-амино-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (14,48 мг, 42,97 мкмоль, выход 12,4%, чистота 99,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 6,51 (с, 1H), 6,47 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,95 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,69 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,59-5,53 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-157

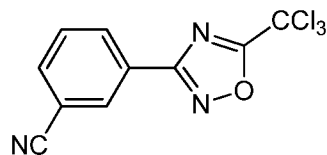


Стадия 1: (Z)-3-Циано-*N'*-гидроксibenзимидамид



[00519] К раствору бензол-1,3-дикарбонитрила (4 г, 31,22 ммоль, 1 экв.) и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,60 г, 37,46 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли NaOH (1,50 г, 37,46 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 12 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,54$) показала, что образовалась новая точка, и исходный материал полностью израсходован. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,54$) с получением 3-циано-*N'*-гидроксibenзамидина (3,45 г, 19,27 ммоль, выход 61,7%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,90 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,00 (с, 2H).

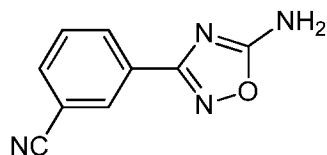
Стадия 2: 3-(5-(Трихлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензонитрил



[00520] К раствору 3-циано-*N'*-гидроксibenзамидина (1 г, 5,58 ммоль, чистота 90,0%, 1 экв.), HOBT (754,59 мг, 5,58 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (1,16 г, 8,38 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли (2,2,2-трихлорацетил) 2,2,2-трихлорацетат (2,07 г, 6,70 ммоль, 1,22 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 120 °С в течение 5 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,73$) показала, что образовалась новая точка, и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,73$) с получением 3-[5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-

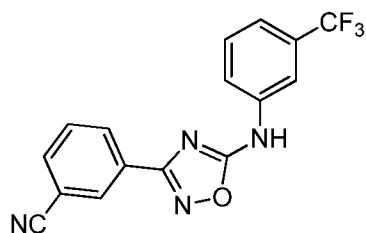
ил]бензонитрила (570 мг, 1,88 ммоль, выход 33,6%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,43 (т, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H).

Стадия 3: 3-(5-Амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензонитрил

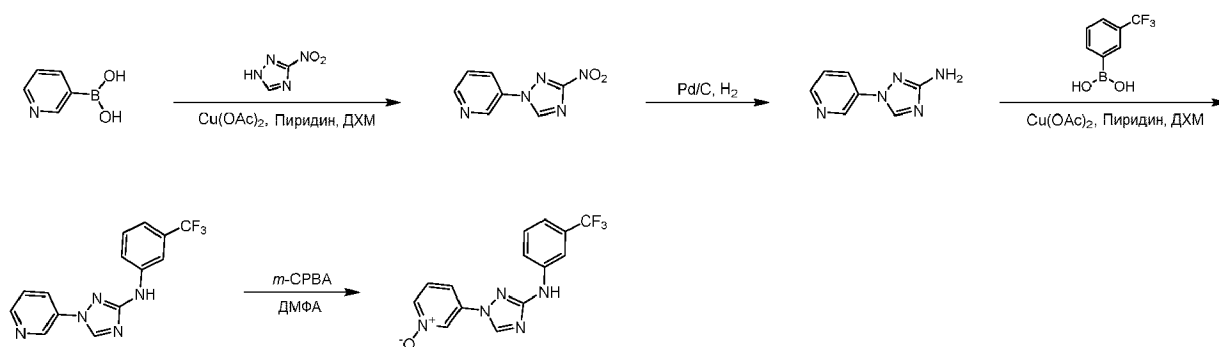


[00521] К раствору 3-[5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензонитрила (570 мг, 1,88 ммоль, чистота 95,0%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (299,34 мкмоль, 4 мл, чистота 28%). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 10 мин. ТСХ (РЕ/ $\text{EtOAc} = 4/1$, $R_f = 0,2$) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Смесь фильтровали и промывали H_2O и РЕ. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением 3-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензонитрила (250 мг, 1,28 ммоль, выход 67,9%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 8,22-8,14 (м, 2H), 8,09 (с, 2H), 8,01 (тд, $J = 1,2$, 7,6 Гц, 1H), 7,73 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H).

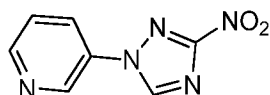
Стадия 4: 3-[5-[3-(Трифторметил)анилино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензонитрил



[00522] К раствору 3-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензонитрила (250 мг, 1,28 ммоль, чистота 95,0%, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (363,44 мг, 1,91 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли пиридин (201,82 мг, 2,55 ммоль, 205,94 мкл, 2 экв.) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (347,56 мг, 1,91 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере O_2 (15 фунтов на квадрат. дюйм). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 55%-85%, 9 мин) с получением 3-[5-[3-(трифторметил)анилино]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]бензонитрила (49,67 мг, 150,39 мкмоль, выход 11,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,60 (широкий с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,80 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 330,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

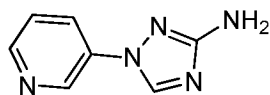


Стадия 1: 3-(3-Нитро-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин



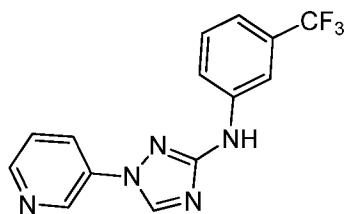
[00523] К раствору 3-нитро-1H-1,2,4-триазола (2,5 г, 21,92 ммоль, 1 экв.) и 3-пиридилбороновой кислоты (3,23 г, 26,30 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли пиридин (5,20 г, 65,75 ммоль, 5,31 мл, 3 экв.) и Cu(OAc)₂ (5,97 г, 32,88 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере O₂ (15 фунтов на квад. дюйм). Смесь перемешивали при 35 °C в течение 24 часов в атмосфере O₂ (15 фунтов на квад. дюйм). ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,5) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Полученную смесь фильтровали и твердое вещество промывали MeOH (50 мл). Фильтрат разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 0/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,5) с получением 3-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (1 г, 5,23 ммоль, выход 23,9%, 100,0% чистота) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,07 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,81 (дд, J = 1,0, 4,5 Гц, 1H), 8,75–8,70 (м, 1H), 8,17–8,11 (м, 1H), 7,59 (дд, J = 5,0, 8,5 Гц, 1H).

Стадия 2: 1-(3-Пиридил)-1,2,4-триазол-3-амин



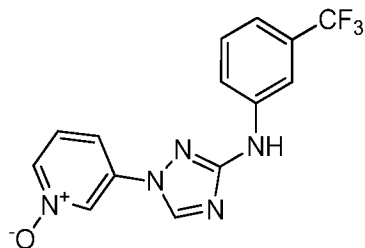
[00524] К раствору 3-(3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)пиридина (1 г, 5,23 ммоль, чистота 100%, 1 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (5,55 г, 5,23 ммоль, чистота 10%, 1 экв.) при перемешивании в атмосфере H₂ (15 фунтов на квад. дюйм). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на квад. дюйм) при 10 °C в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,2) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-пиридил)-1,2,4-триазол-3-амина (800 мг, 4,72 ммоль, выход 90,1%, чистота 95,0%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,93 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,61–8,54 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93 (дд, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 7,50–7,37 (м, 1H), 4,58–4,28 (м, 2H).

Стадия 3: 1-(3-Пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин

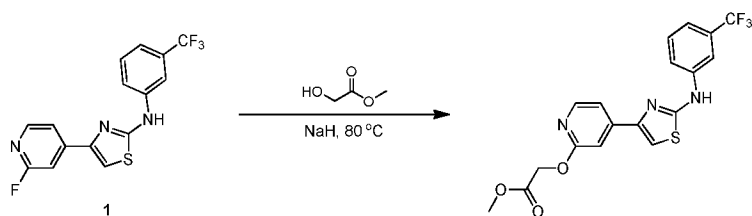


[00525] К раствору 1-(3-пиридил)-1,2,4-триазол-3-амин (800 мг, 4,72 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (1,34 г, 7,07 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (5 мл), добавляли пиридин (1,12 г, 14,15 ммоль, 1,14 мл, 3 экв.) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,28 г, 7,07 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере O_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Смесь перемешивали при 35 °С в течение 10 часов. ТСХ (ДХМ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,55) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (30 мл) и экстрагировали ЕtОAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/ЕtОAc = 100/1 до 1/100, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, R_f = 0,55) и препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex SynergiC18 150 * 30 мм * 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]); В %: 40%-70%, 11 мин) с получением 1-(3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин (90 мг, 294,83 мкмоль, выход 6,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,03 (с, 1H), 8,64 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 305,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

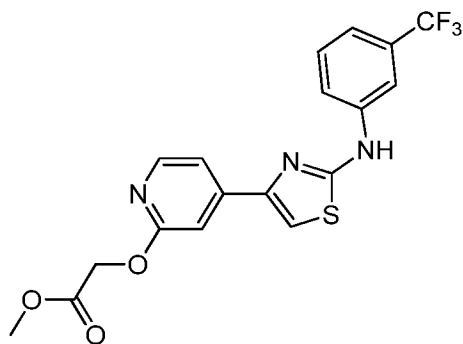
Стадия 4: 1-(1-Оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин



[00526] К раствору 1-(3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин (50 мг, 163,80 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли *m*-CPBA (133,02 мг, 655,18 мкмоль, чистота 85%, 4 экв.). Смесь перемешивали при 35 °С в течение 10 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали ЕtОAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин) с получением 1-(1-оксидопиридин-1-ий-3-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,4-триазол-3-амин (14,87 мг, 43,17 мкмоль, выход 26,4%, чистота 93,3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,07 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,22 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 (г, J = 8,0 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 322,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

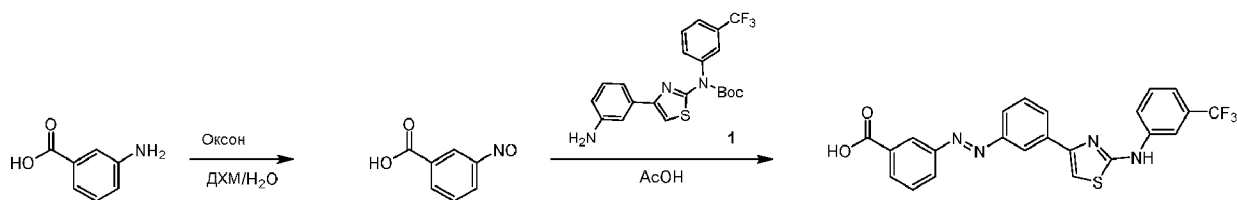


Стадия 1: Метил 2-[[4-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-2-пиридил]окси]ацетат

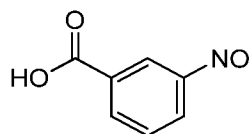


[00527] К раствору 4-(2-фтор-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 265,24 мкмоль, 90%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (106,09 мг, 2,65 ммоль, 60%, 10 экв.) и метил 2-гидроксиацетат (526,50 мг, 5,84 ммоль, 450,00 мкл, 22,04 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 57-72%, 14 мин), с последующей лиофилизацией с получением метил 2-[[4-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-2-пиридил]окси]ацетата (30 мг, 72,37 мкмоль, выход 27,3%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,13 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,81 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 410,1 [M+H]⁺.

I-161



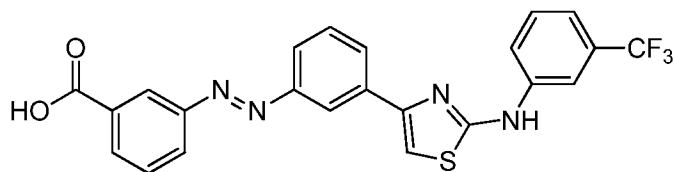
Стадия 1: 3-Нитрозобензойная кислота



[00528] К раствору 3-аминобензойной кислоты (1 г, 7,29 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (18 мл) и H₂O (80 мл) добавляли оксон (8,97 г, 14,58 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в атмосфере N₂ в течении 4 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,6) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь фильтровали и осадок фильтрата сушили при пониженном давлении с получением 3-нитрозобензойной кислоты (800 мг, 4,50 ммоль, выход 61,7%, чистота 85,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без

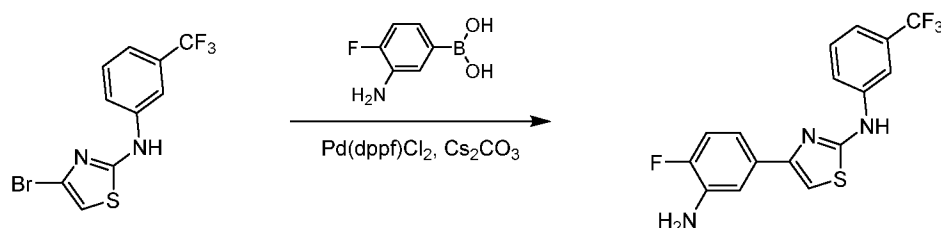
дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,18 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,88 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H).

Стадия 2: 3-[(Z)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензойная кислота

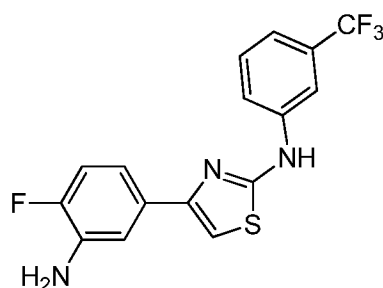


[00529] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(3-аминофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (150 мг, 327,24 ммоль, чистота 95,0%, 1 экв.) в АсОН (3 мл) добавляли 3-нитрозобензойную кислоту (116,36 мг, 654,48 ммоль, чистота 85%, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 10/1, $R_f = 0,40$) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - АСN]; В%: 24%-54%, 10 мин) с получением 3-[(Z)-[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензойной кислоты (20,91 мг, 41,63 ммоль, выход 12,7%, чистота 93,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 8,50 (д, $J = 11,0$ Гц, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17–8,05 (м, 3H), 7,91 (ш д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,73–7,66 (м, 3H), 7,59 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 469,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-163



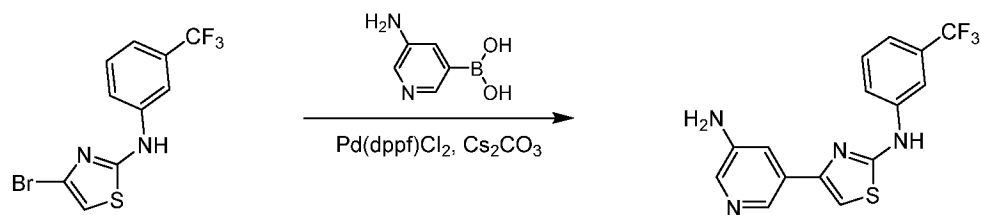
Стадия 1: 4-(3-Амино-4-фторфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



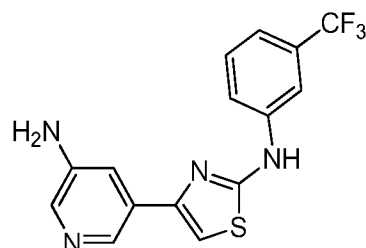
[00530] Смесь 4-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (150 мг, 417,79 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.), (3-амино-4-фторфенил)бороновой кислоты (80 мг, 516,35 мкмоль, 1,24 экв.), Cs_2CO_3 (400 мг, 1,23 ммоль, 2,94 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30 мг, 41,00 мкмоль, 9,81e-2 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли ЕtОAc (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-АСN]; В%: 46%-76%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-(3-амино-4-фторфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (20,54 мг, 56,97 мкмоль, выход 13,6%, чистота 98,0%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,16 (с, 1H), 7,97 (д,

$J = 8,2$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 354,6 $[M+H]^+$.

I-164

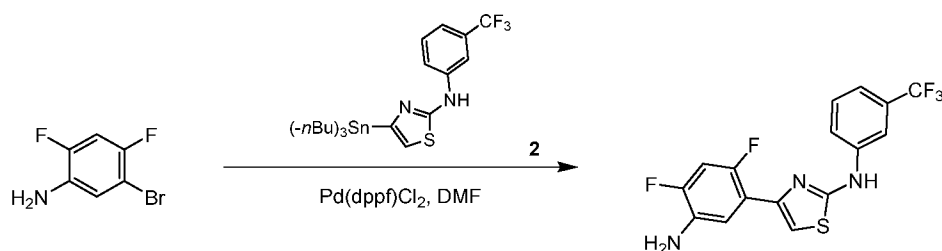


Стадия 1: 4-(5-Амино-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

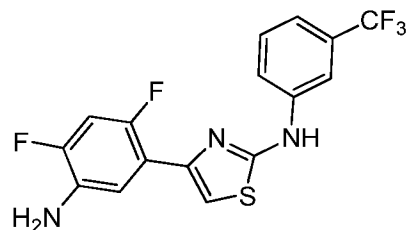


[00531] Смесь 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (150 мг, 441,00 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (110 мг, 499,83 мкмоль, 1,13 экв.), Cs_2CO_3 (400 мг, 1,23 ммоль, 2,78 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28,50 мг, 38,95 мкмоль, 8,83 экв.-2 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-(5-амино-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (17,67 мг, 51,70 мкмоль, выход 11,7%, чистота 98,4%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,40 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97-7,91 (с, 2H), 7,60 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 337,2 $[M+H]^+$.

I-165



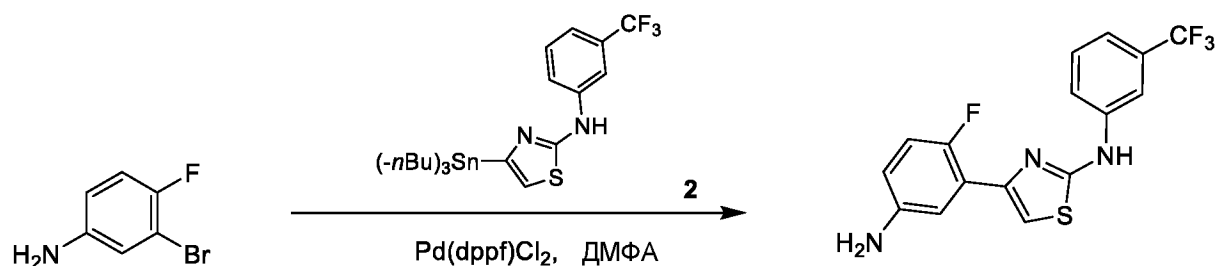
Стадия 1: 4-(5-Амино-2,4-дифторфенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



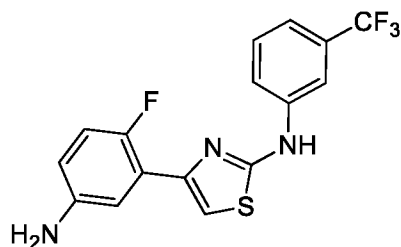
[00532] Смесь 5-бром-2,4-дифторанилина (50 мг, 240,38 мкмоль, 1 экв.), 4-трибутилстанил-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (366,26 мг, 480,76 мкмоль, чистота 70%, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17,59 мг, 24,04 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали в

атмосфере N_2 при 140 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH_3H_2O +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN], В%: 55%-85%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(5-амино-2,4-дифторфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (21,22 мг, 54,73 мкмоль, выход 22,8%, чистота 95,8%) в виде серого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,62 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,1, 10,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 5,10 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 372,1 $[M+H]^+$.

I-166

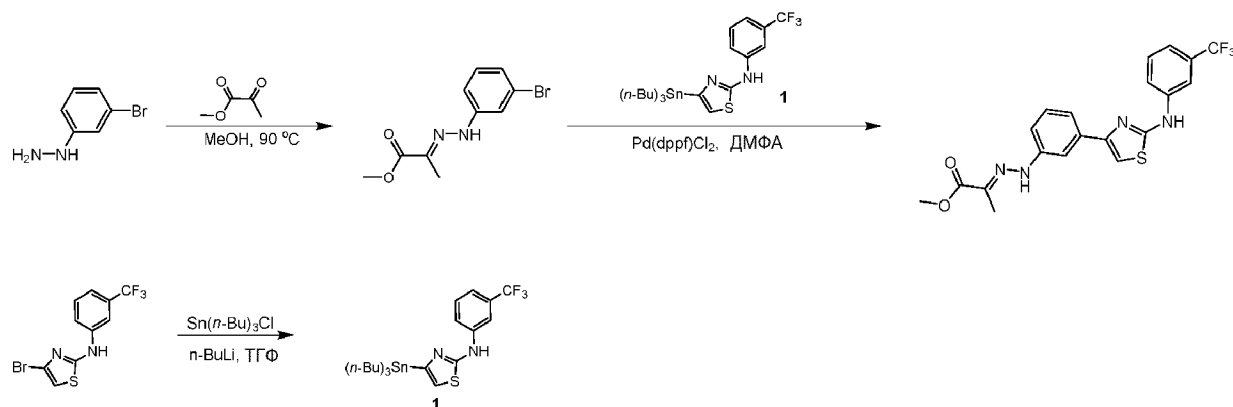


Стадия 1: 4-(5-Амино-2-фторфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

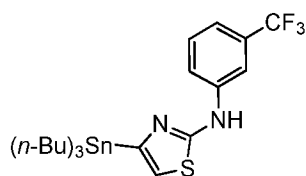


[00533] Смесь 3-бром-4-фторанилина (150 мг, 789,42 мкмоль, 1 экв.), 4-трибутилстанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (467,76 мг, 789,42 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (57,76 мг, 78,94 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 140 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищают препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 4-(5-амино-2-фторфенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (46,28 мг, 130,98 мкмоль, выход 16,6%, чистота 100,0%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,98 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,32 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (широкий с, 1H), 7,20 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J = 8,6, 11,3$ Гц, 1H), 6,60 (тд, $J = 3,5, 8,6$ Гц, 1H), 3,63 (широкий с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 354,1 $[M+H]^+$.

I-167

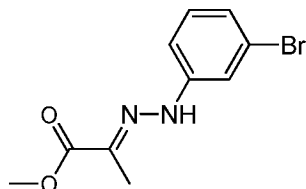


Стадия 1: 4-Трибутилстанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00534] К раствору 4-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (10 г, 29,40 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 29,40 мл, 2,5 экв.) -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -78°C в течение 2 ч и по каплям добавляли трибутил(хлор)станнан (19,14 г, 58,80 ммоль, 15,82 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ на протяжении 1 ч и оставляли медленно нагреться до комнатной температуры (20 °C). Смесь перемешивали при 20 °C в атмосфере N₂ в течении 1 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 4/1, R_f = 0,7) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением нас. вод. KF (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от РЕ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 4/1, R_f = 0,7) с получением 4-трибутилстанил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (14,5 г, 24,47 ммоль, выход 83,2%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,88 (с, 1H), 7,55 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,42 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,73-6,69 (м, 1H), 1,62-1,57 (м, 6H), 1,37 (с, 6H), 1,13-1,09 (м, 6H), 0,95-0,91 (м, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 535,2 [M+H]⁺.

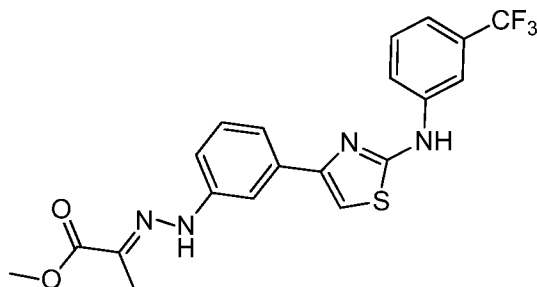
Стадия 2: Метил(2*E*)-2-[(3-бромфенил)гидразон]пропаноат



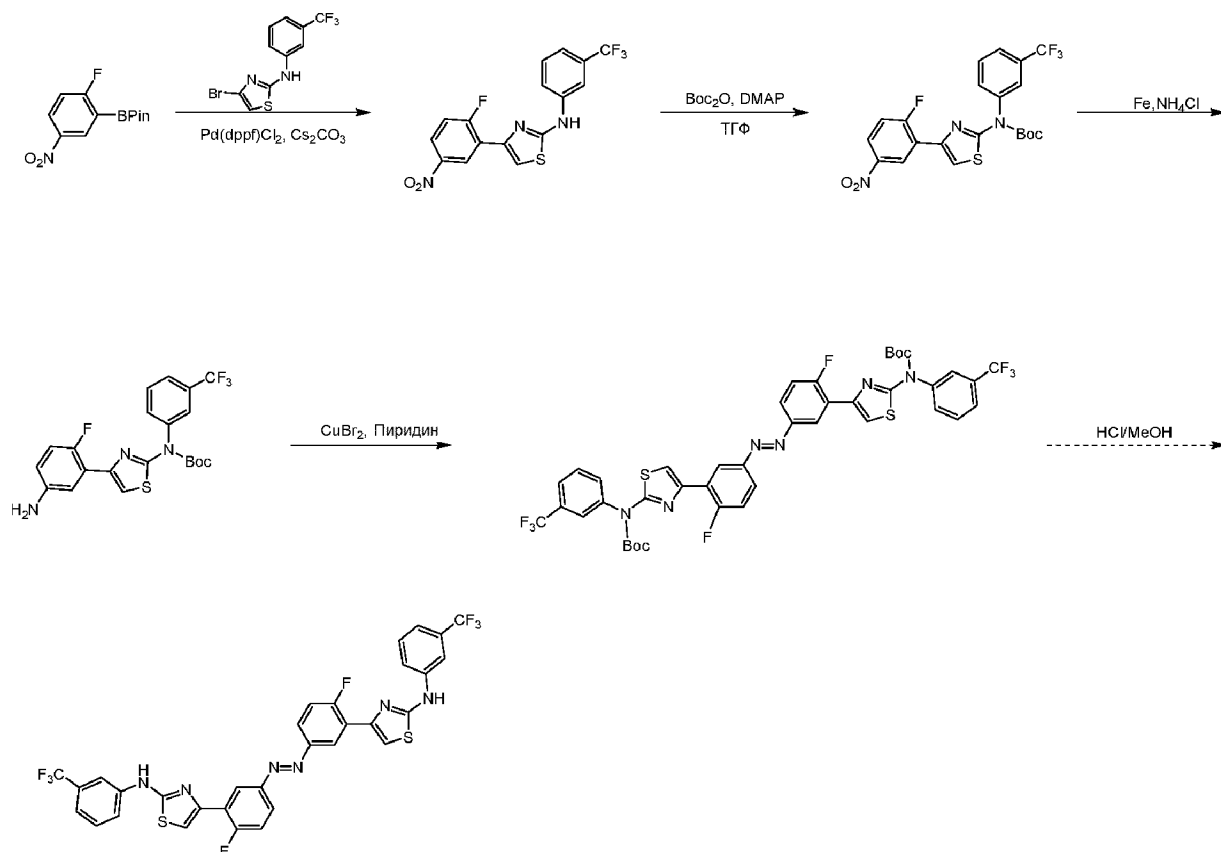
[00535] К раствору (3-бромфенил)гидразина (1 г, 4,47 ммоль, 1 экв., HCl) в MeOH (20 мл) добавляли метил-2-оксoproпаноат (456,78 мг, 4,47 ммоль, 404,23 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 90 °C в течении 3 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,4) показала, что образовалась новая точка и исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: PE/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$) с получением метил (2*E*)-2-[(3-бромфенил)гидразоно]пропаноата (750 мг, 2,49 ммоль, выход 55,7%, чистота 90,0%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,97 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,10-7,01 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,06 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 273,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

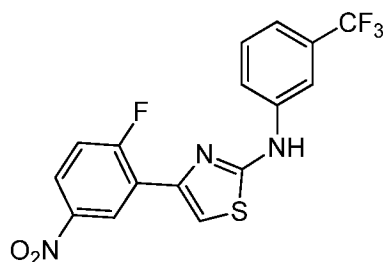
Стадия 3: Метил (2*E*)-2-[[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]гидразоно]пропаноат



[00536] К раствору метил (2*E*)-2-[(3-бромфенил)гидразоно]пропаноата (222,22 мг, 737,71 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) и 4-трибутилстаннил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (524,54 мг, 885,25 мкмоль, чистота 90%, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (539,79 мг, 737,71 мкмоль, 1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили прибавлением нас. KF (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55–85%, 10 мин) с получением метил (2*E*)-2-[[3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]гидразоно]пропаноата (88,73 мг, 204,24 мкмоль, выход 27,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,64 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,24 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

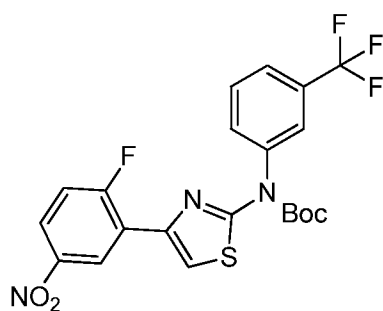


Стадия 1: 4-(2-Фтор-5-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



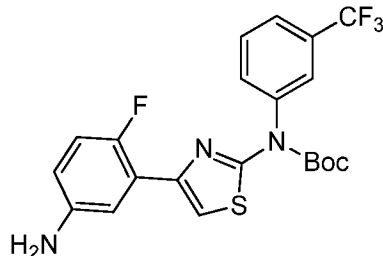
[00537] К раствору 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (2,35 г, 6,62 ммоль, чистота 91,0%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и H₂O (10 мл) добавляли 2-(2-фтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,74 г, 6,51 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (5,39 г, 16,55 ммоль, 2,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (242,12 мг, 330,90 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого PE до PE/EtOAc = 5/1, ТСХ: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,43) с получением 4-(2-фтор-5-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (2,3 г, 5,22 ммоль, выход 78,8%, чистота 87,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,10 (д, J = 2,9, 6,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 3,7, 8,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 384,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: трет-Бутил N-[4-(2-фтор-5-нитрофенил)тиазол-2-ил]-N-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



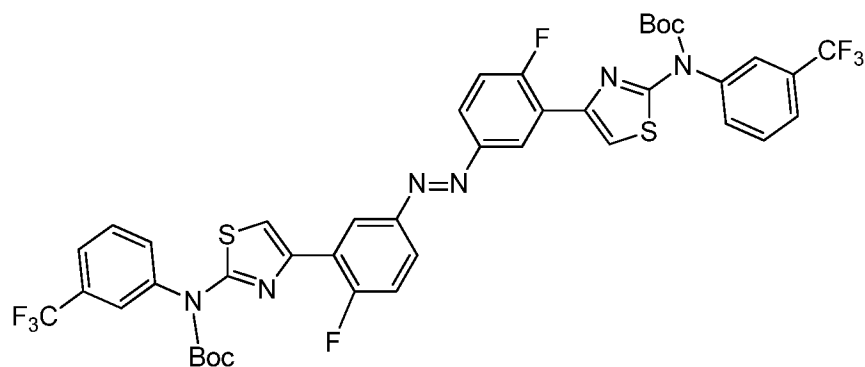
[00538] К раствору 4-(2-фтор-5-нитрофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (2,2 г, 4,99 ммоль, чистота 87,0%, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли (Boc)₂O (3,27 г, 14,98 ммоль, 3,44 мл, 3 экв.) и DMAP (610,01 мг, 4,99 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого РЕ до РЕ/EtOAc = 5/1, ТСХ: РЕ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,58) с получением *трет*-бутил *N*-[4-(2-фтор-5-нитрофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (2,15 г, 3,56 ммоль, выход 71,2%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 8,36 (дд, *J* = 2,9, 6,5 Гц, 1H), 8,16 (д, *J* = 3,6, 8,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,88-7,74 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,88-7,71 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 1H), 1,42 (с, 9H); ЭС-ЖХМС *m/z* 428,0 [M-*t*-Bu+H]⁺.

Стадия 3: *трет*-Бутил (4-(5-амино-2-фторфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамат



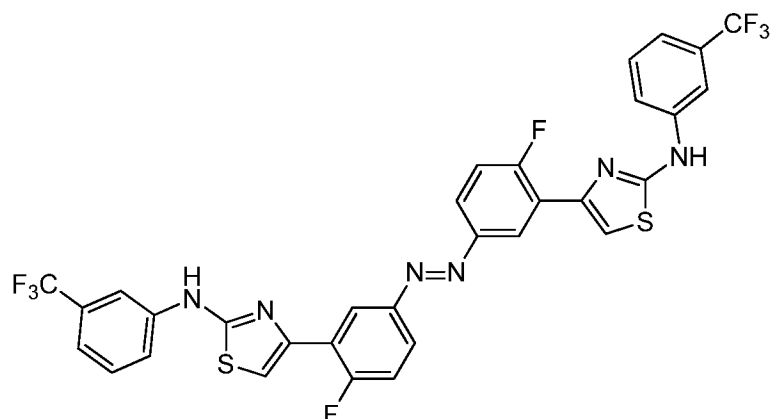
[00539] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(2-фтор-5-нитро-фенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (1 г, 1,65 ммоль, чистота 80,0%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл), EtOH (10 мл) и H₂O (10 мл), добавляли Fe (462,07 мг, 8,27 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (885,19 мг, 16,55 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого РЕ до РЕ/EtOAc = 3/1, ТСХ: РЕ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,49) с получением *трет*-бутил *N*-[4-(5-амино-2-фторфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (697 мг, 1,46 ммоль, выход 88,2%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,68-7,49 (м, 4H), 7,45 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (дд, *J* = 2,9, 6,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, *J* = 8,6, 11,0 Гц, 1H), 6,51-6,43 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 1,47 (с, 9H). ЭС-ЖХМС *m/z* 454,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: (*E*)-Ди-*трет*-бутил (4,4'-(диазен-1,2-диплбис(2-фтор-5,1-фенилен))бис(тиазол-4,2-дипл))бис((3-(трифторметил)фенил)карбамат)

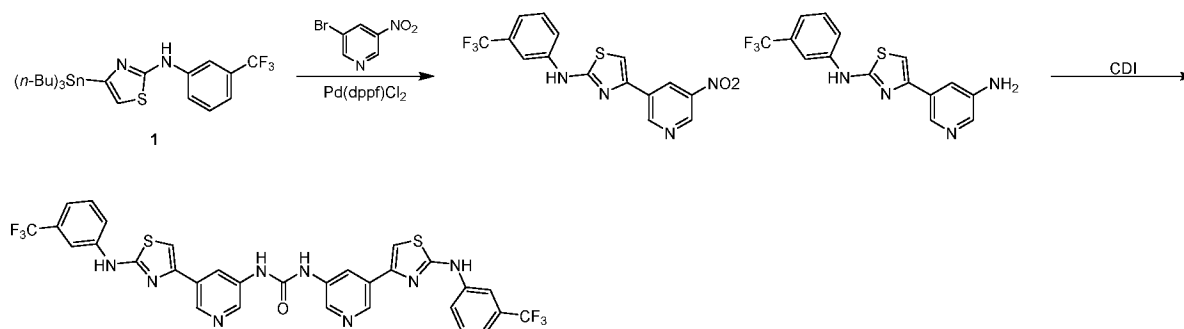


[00540] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(5-амино-2-фторфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (200 мг, 419,01 мкмоль, чистота 95,0%, 1 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли CuBr (601,07 мкг, 4,19 мкмоль, 0,01 экв.) и пиридин (331,43 мкг, 4,19 мкмоль, 21,12 мкг, 0,01 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением *трет*-бутил *N*-[4-[5-[(*E*)-[3-[2-[*N*-*трет*-бутоксикарбонил-3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-4-фторфенил]азо]-2-фторфенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (285 мг, неочищенный) в виде черного твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-ЖХМС m/z 903,1 [M+H]⁺.

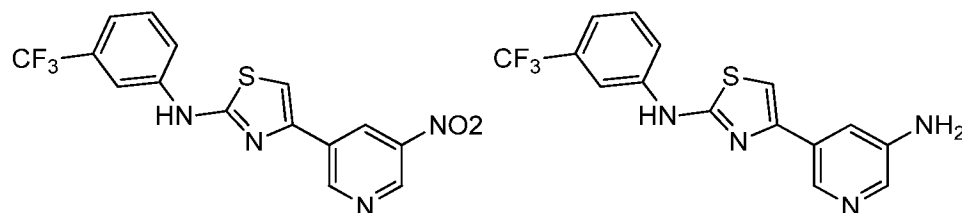
Стадия 5: (*E*)-4,4'-(Диазен-1,2-дифенил)бис(2-фтор-5,1-фенилен)бис(*N*-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин)



[00541] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-[5-[(*E*)-[3-[2-[*N*-*трет*-бутоксикарбонил-3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-4-фтор-фенил]азо]-2-фторфенил]тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (260 мг, 287,97 мкмоль, чистота Н/О, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4 М, 20 мл, 277,81 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 90%-100%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-[2-фтор-5-[(*E*)-[4-фтор-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]фенил]-*N*-[3-(трифторметил)-фенил]тиазол-2-амин (11,79 мг, 16,78 мкмоль, выход 5,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,76-10,63 (м, 2H), 8,64 (дд, *J* = 2,3, 7,2 Гц, 2H), 8,49 (с, 2H), 7,94 (дд, *J* = 3,9, 7,8 Гц, 2H), 7,69 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,53-7,42 (м, 4H), 7,16 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 703,0 [M+H]⁺.

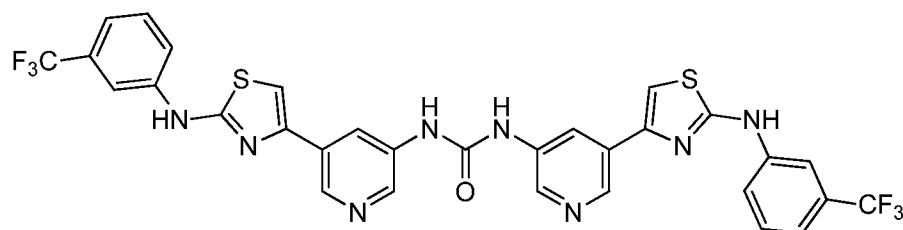


Стадия 1: 4-(5-Нитропиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин и 4-(5-аминопиридин-3-ил)-N-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин



[00542] К раствору 3-бром-5-нитропиридина (3 г, 14,78 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,08 г, 1,48 ммоль, 0,1 экв.), 4-трибутилстаннил-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (8,76 г, 14,78 ммоль, чистота 90%, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 140 °С в атмосфере N₂ в течении 16 ч. ТСХ (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,2) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = 5/1 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,5 и 0,2) с получением двух фракций. Фракцию (R_f = 0,5) концентрировали с получением 4-(5-нитро-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (1,5 г, 3,69 ммоль, выход 24,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,39 (дд, J = 2,2, 10,4 Гц, 2H), 8,91 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 8,08–8,00 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 7,59–7,50 (м, 2H), 7,37 (д, J = 7,8 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 367,1 [M+H]⁺. Фракцию (R_f = 0,2) концентрировали с получением 4-(5-амино-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (0,5 г, 1,34 ммоль, выход 9,1%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,37 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,94–7,87 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 337,1 [M+H]⁺.

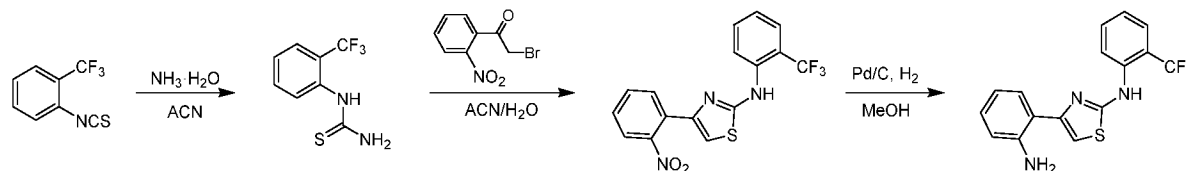
Стадия 2: 1,3-Бис(5-(2-((3-(трифторметил)фенил)амино)тиазол-4-ил)пиридин-3-ил)мочевина



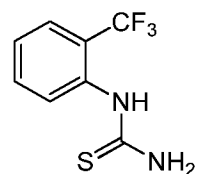
[00543] К раствору 4-(5-амино-3-пиридил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (300 мг, 802,77 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли CDI (260,34 мг, 1,61 ммоль, 2 экв.), DMAP (49,04 мг, 401,39 мкмоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в атмосфере N₂ в течении 16 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ: [вода (0,05% HCl)-ACN];

В%: 40%-70%) с получением 1,3-бис[5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-3-пиридил]мочевины (17 мг, 22,25 мкмоль, 2,8 % выход, чистота 96,2%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,85 (с, 2H), 9,81 (с, 2H), 8,88 (с, 2H), 8,76 (с, 2H), 8,64 (с, 2H), 8,19 (с, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,58 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=7,8$ Гц, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 669,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-172

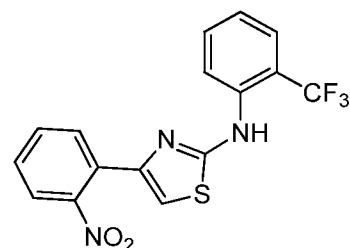


Стадия 1: [2-(Трифторметил)фенил]тиомочевина



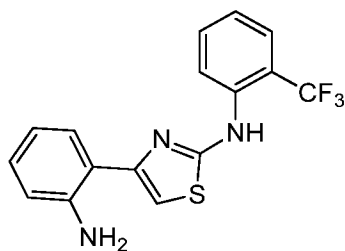
[00544] К раствору 1-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензола (1 г, 4,92 ммоль, 746,27 мкл, 1 экв.) в ACN (25 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,23 г, 9,84 ммоль, 1,35 мл, 28%, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением [2-(трифторметил)фенил]тиомочевины (1,1 г, 4,75 ммоль, выход 96,4%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,24 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,54 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 221,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 1: 4-(2-Нитрофенил)-N-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



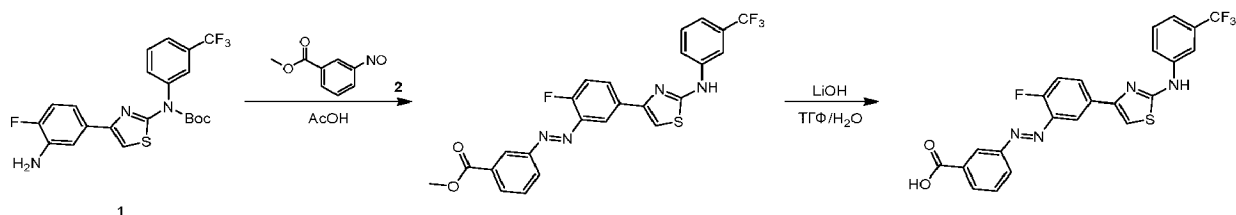
[00545] К раствору [2-(трифторметил)фенил]тиомочевины (1,1 г, 4,75 ммоль, 95%, 1 экв.) в ACN (15 мл) добавляли 2-бром-1-(2-нитрофенил)этанон (1,16 г, 4,75 ммоль, 1 экв.) и H₂O (15 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течении 8 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась, и было обнаружено только одно новое пятно с большей полярностью. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (60 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (70 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-нитрофенил)-N-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (1,7 г, 4,14 ммоль, выход 87,2%, чистота 89,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3: 4-(2-Аминофенил)-N-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин

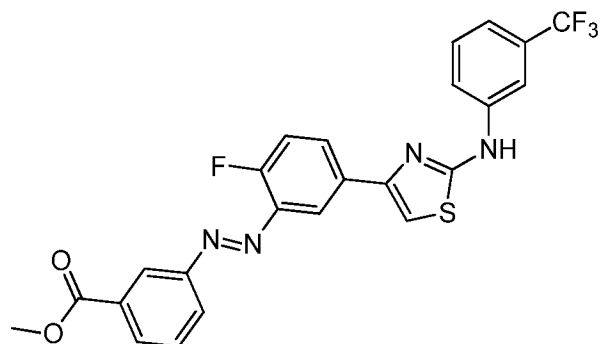


[00546] К раствору 4-(2-нитрофенил)-*N*-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 487,23 мкмоль, 89%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли Zn (318 мг, 4,86 ммоль, 9,98 экв.) и NH₄Cl (260 мг, 4,86 ммоль, 9,98 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 мин. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-(2-аминофенил)-*N*-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-(2-аминофенил)-*N*-[2-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (118 мг, 334,28 мкмоль, выход 68,6%, чистота 95,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,06 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,77-6,72 (м, 2H), ЭС-ЖХМС *m/z* 336,0 [M+H]⁺.

I-173



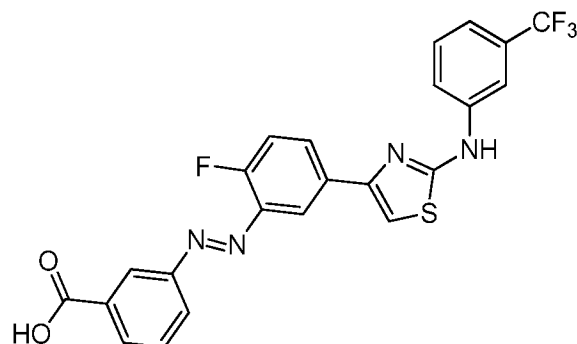
Стадия 1: Метил 3-[(*E*)-[2-фтор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензоат



[00547] Раствор *трет*-бутил *N*-[4-(3-амино-4-фторфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (200 мг, 419,01 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) и метил 3-нитрозобензоата (83,04 мг, 502,81 мкмоль, чистота 100%, 1,2 экв.) в AcOH (3 мл) перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50), получая метил 3-[(*E*)-[2-фтор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензоат (60 мг, 119,89 мкмоль, выход 28,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (дд, *J* = 2,2, 7,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, *J* = 1,7, 7,8 Гц, 3H), 7,81 (т, *J* = 7,8 Гц,

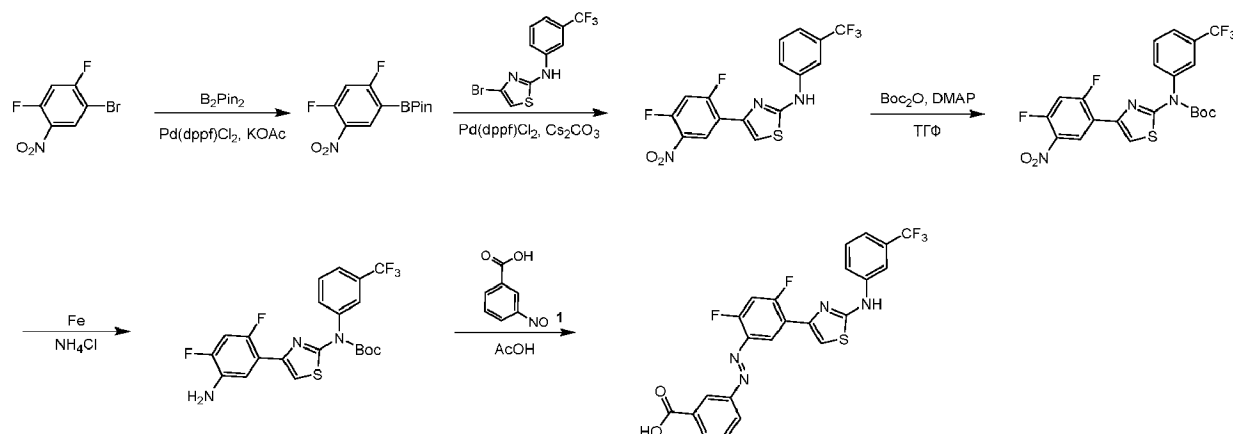
1H), 7,66–7,55 (м, 4H), 7,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H); ЭС-ЖХМС m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 3-[(E)-[2-Фтор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензойная кислота

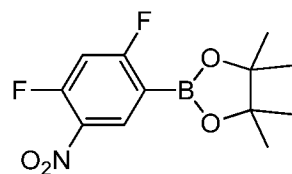


[00548] К раствору метил 3-[(E)-[2-фтор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензоата (60 мг, 119,89 мкмоль, чистота 100 %, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (41,9 мг, 998,48 мкмоль, 8,33 экв.) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (РЕ/ЕtОAc = 3/1, $R_f = 0,05$) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. К смеси добавляли 1 М HCl до pH=6 и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с MeOH при 25 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали. Неочищенный продукт растирали с водой при 25 °С в течение 12 часов. Смесь лиофилизировали с получением 3-[(E)-[2-фтор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензойной кислоты (17,14 мг, 35,24 мкмоль, выход 29,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52–8,44 (м, 1H), 8,33 (дд, $J = 2,1, 7,2$ Гц, 1H), 8,22–8,14 (м, 3H), 7,77 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,69–7,55 (м, 4H), 7,32 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 487,1 $[M+H]^+$.

I-174



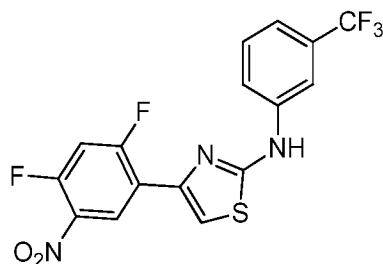
Стадия 1: 2-(2,4-Дифтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[00549] К перемешиваемому раствору 1-бром-2,4-дифтор-5-нитробензола (5 г, 21,01 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (7,47 г, 29,41 ммоль, 1,4 экв.), KOAc (6,19 г, 63,03 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (768,65 мг,

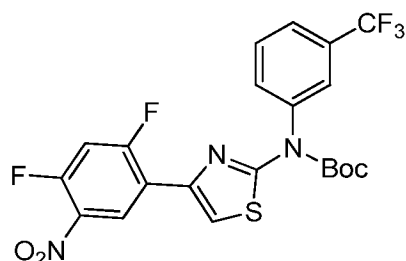
1,05 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 110 °С в течении 12 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (200 мл) и EtOAc (400 мл x 3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (с использованием чистого PE, ТСХ: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0,22) с получением 2-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,5 г, 7,89 ммоль, выход 37,6%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,57 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 1,36 (д, J = 1,5 Гц, 12H); ЭС-ЖХМС не показывает желаемого m/z .

Стадия 2: 4-(2,4-Дифтор-5-нитрофенил)-N-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин



[00550] К перемешиваемому раствору 2-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,05 г, 6,47 ммоль, 90,0%, 1,1 экв.) и 4-бром-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (2 г, 5,88 ммоль, 95,0%, 1 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (5,75 г, 17,64 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (215,12 мг, 294,00 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N_2 в течении 12 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 65%-85%, 10 мин) с получением 4-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (0,4 г, 996,73 мкмоль, выход 16,9%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,98 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,52 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,25 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 10,4 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 402,1 $[M+H]^+$.

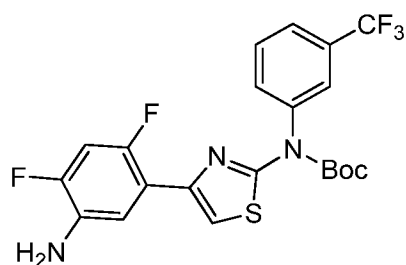
Стадия 3: *трет*-Бутил (4-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамат



[00551] К перемешиваемому раствору 4-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (270 мг, 672,80 мкмоль, чистота 100,0%, 1 экв.) и DMAP (65,76 мг, 538,24 мкмоль, 0,8 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли Boc_2O (220,26 мг, 1,01 ммоль, 231,85 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (50 мл) и EtOAc (100 мл x 3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли (50 мл), сушили над Na_2SO_4 ,

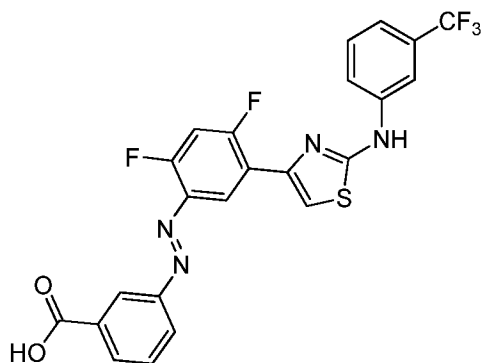
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от чистого РЕ до РЕ/ЕtОAc = 10/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,57) с получением *трет*-бутил *N*-[4-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (230 мг, 435,76 мкмоль, выход 64,8%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,49–8,43 (м, 1H), 7,74–7,71 (м, 1H), 7,69–7,59 (м, 3H), 7,55–7,50 (м, 2H), 1,49 (м с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 446,0 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: *трет*-Бутил (4-(5-амино-2,4-дифторфенил)тиазол-2-ил)(3-(трифторметил)фенил)карбамат



[00552] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[4-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (230 мг, 435,76 мкмоль, 95,0%, 1 экв.) и NH_4Cl (233,09 мг, 4,36 ммоль, 10 экв.) в EtOH (1 мл), ТГФ (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли Fe (24,34 мг, 435,76 мкмоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, используя силикат для удаления железа. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от чистого РЕ до РЕ/ЕtОAc = 10/1, ТСХ: РЕ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,46) с получением *трет*-бутил *N*-[4-(5-амино-2,4-дифторфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (70 мг, 139,57 мкмоль, выход 32,0%, чистота 94,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,71–7,64 (м, 2H), 7,60 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 7,6, 10,1 Гц, 1H), 6,79 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 3,49 (с, 2H), 1,48 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 472,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

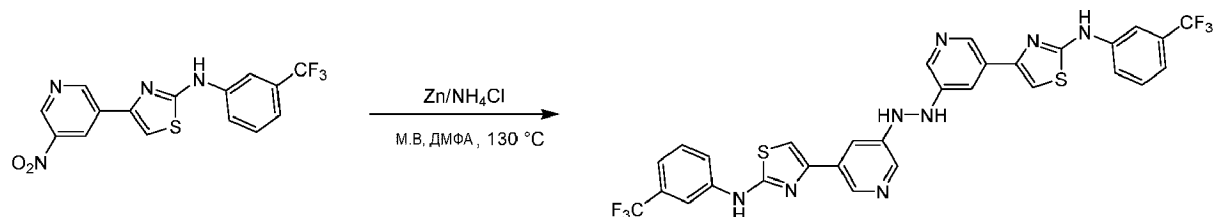
Стадия 5: (E)-3-((2,4-Дифтор-5-(2-((3-(трифторметил)фенил)амино)тиазол-4-ил)фенил)дiazенил)бензойная кислота



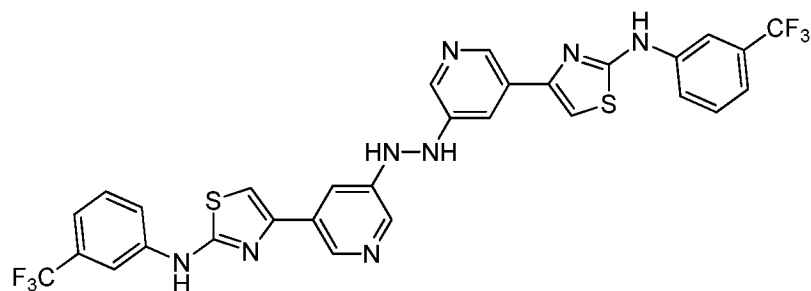
[00553] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[4-(5-амино-2,4-дифторфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (70 мг, 139,57 мкмоль, 94,0%, 1 экв.) в AcOH (5 мл) добавляли 3-нитрозобензойную кислоту (70,31 мг, 418,71 мкмоль, 90,0%, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (30 мл) и EtOAc (50 мл x 3).

Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; В%: 63%-93%, 10 мин) с получением 3-[(*E*)-[2,4-дифтор-5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]бензойной кислоты (6,87 мг, 11,42 мкмоль, выход 8,2%, чистота 96,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,55 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,16 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,86–7,73 (м, 3H), 7,62–7,56 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,33 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H); ЭС-ЖХМС m/z 505,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-175

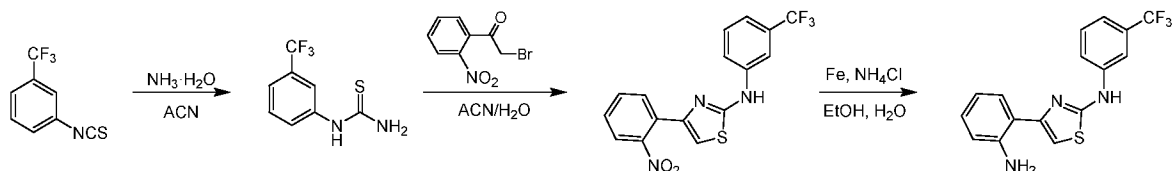


Стадия 1: 4,4'-(5,5'-(Гидразин-1,2-диил)бис(пиридин-5,3-диил)бис(*N*-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин))

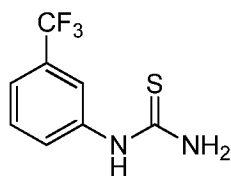


[00554] К перемешиваемому раствору 4-(5-нитро-3-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (100 мг, 245,69 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (0,95 мл) и H_2O (0,05 мл), добавляли NH_4Cl (26,28 мг, 491,38 мкмоль, 2,0 экв.), цинк (64,26 мг, 982,76 мкмоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в микроволновой печи (1 бар) при 130 °С в течение 3 часов. Смесь фильтровали, промывали ДМФА (1 мл x 2), который очищали препаративной ВЭЖХ: ([вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 47%-77%), с последующей лиофилизацией с получением 4-[5-[2-[5-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]-3-пиридил]гидразино]-3-пиридил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (10 мг, 14,64 мкмоль, выход 6,0%, чистота 98,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,52 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 8,11 (д, $J = 2,7$ Гц, 4H), 7,91 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,83 (с, 2H), 7,44 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,25 (с, 2H), 7,19 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,61 (с, 2H); ЭС-ЖХМС m/z 671,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-177

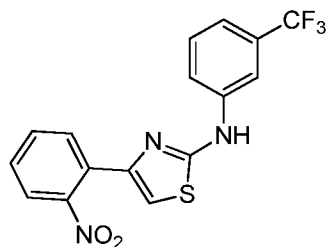


Стадия 1: [3-(Трифторметил)фенил]тиомочевина



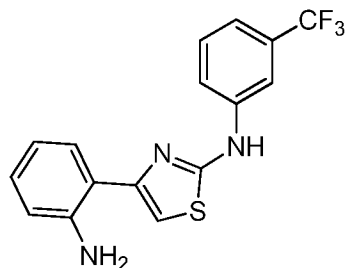
[00555] К раствору 1-изотиоцианато-3-(трифторметил)бензола (2,5 г, 11,69 ммоль, 1,87 мл, 95%, 1 экв.) в ACN (25 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7,32 г, 58,44 ммоль, 8,04 мл, 28%, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течении 8 ч. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (120 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (120 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенной [3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (2,8 г, 11,44 ммоль, выход 97,9%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,95 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H). ЖХ-МС m/z 221,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 4-(2-Нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00556] Смесь [3-(трифторметил)фенил]тиомочевина (2,8 г, 11,44 ммоль, 90%, 1 экв.) и 2-бром-1-(2-нитрофенил)этанона (2,79 г, 11,44 ммоль, 1 экв.) в ACN (25 мл) и H_2O (25 мл) перемешивали при 25 °С в течение 8 часов. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-(2-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (4,8 г, 11,04 ммоль, выход 96,4%, чистота 84,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,76-8,28 (м, 1H), 8,19 (дд, $J = 0,9, 7,9$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J = 1,1, 7,7$ Гц, 1H), 8,07-7,99 (м, 3H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H); ЖХ-МС m/z 366,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

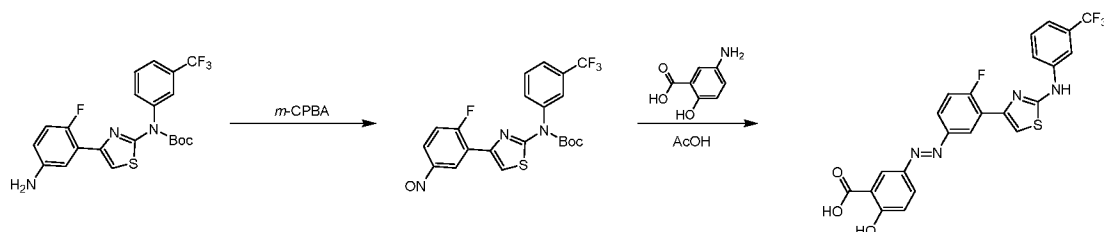
Стадия 3: 4-(2-Аминофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



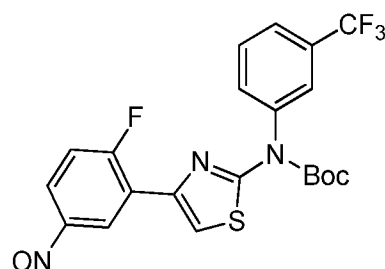
[00557] К раствору 4-(2-нитрофенил)-N-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (200 мг, 459,86 мкмоль, 84%, 1 экв.) в H_2O (2 мл) добавляли EtOH (6 мл), NH_4Cl (122,99 мг, 2,30 ммоль, 5 экв.) и Fe (256,83 мг, 4,60 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течении 1 ч. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 52%-82%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 4-(2-аминофенил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (65 мг, 193,83 мкмоль, выход 42,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,75 (с, 1H), 7,55–7,51 (м, 1H), 7,49–7,43 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,85–6,70 (м, 3H), ЖХ-МС m/z 336,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-179

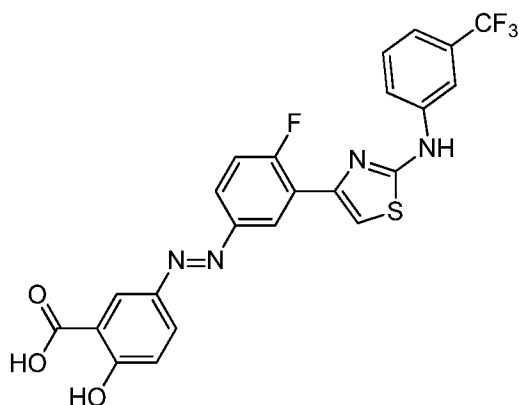


Стадия 1: *трет*-Бутил *N*-[4-(2-фтор-5-нитрозофенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамат



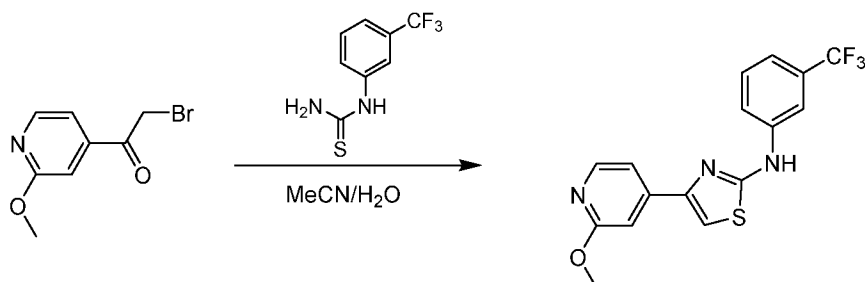
[00558] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(5-амино-2-фторфенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (400 мг, 811,55 мкмоль, чистота 92,0%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) медленно по каплям добавляли раствор *m*-CPBA (350,12 мг, 1,62 мкмоль, чистота 80%, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) в течение 20 мин при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течении 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от чистого PE до PE/ EtOAc = 5/1, ТСХ: PE/ EtOAc = 5/1, R_f = 0,49) с получением *трет*-бутил *N*-[4-(2-фтор-5-нитрозо-фенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (120 мг, 256,72 мкмоль, выход 31,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества зеленого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,06 (дд, $J = 2,4$, 7,1 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,94–7,89 (м, 1H), 7,85 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,76–7,73 (м, 1H), 7,63 (дд, $J = 8,8$, 10,8 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H); ЭС-ЖХМС m/z 468,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (*E*)-5-((4-Фтор-3-(2-((3-(трифторметил)фенил)амино)тиазол-4-ил)фенил)дiazенил)-2-гидроксибензойная кислота

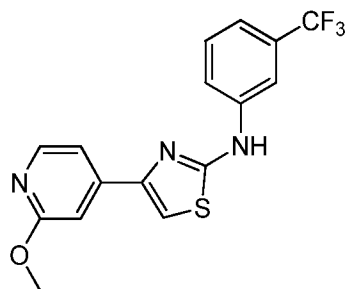


[00559] К раствору *трет*-бутил *N*-[4-(2-фтор-5-нитрозо-фенил)тиазол-2-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]карбамата (110 мг, 235,33 мкмоль, чистота 100,0%, 1 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли 5-амино-2-гидроксibenзойную кислоту (36,04 мг, 235,33 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °C в течении 8 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 75%-95%, 10 мин), с последующей лиофилизацией с получением 5-[(*E*)-[4-фтор-3-[2-[3-(трифторметил)анилино]тиазол-4-ил]фенил]азо]-2-гидроксibenзойной кислоты (22,25 мг, 42,33 мкмоль, выход 17,9%, чистота 95,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 8,51 (дд, *J* = 2,3, 7,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 3H), 7,58 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,31 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H); ЭС-ЖХМС *m/z* 503,1 [M+H]⁺.

I-181



Стадия 1: 4-(2-Метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин



[00560] К раствору 2-бром-1-(2-метокси-4-пиридил)этанона (1,22 г, 5,30 ммоль, 1 экв.) в MeCN (6 мл) и воде (6 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]тиомочевину (1,43 г, 5,83 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 15 °C в течении 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 1/1, ТСХ: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0,75) с получением 4-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амина (790 мг, 1,87 ммоль, выход 35,2%, чистота 95%) в виде твердого

вещества желтого цвета. 100 мг 4-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (790 мг, 1,87 ммоль, выход 35,2%, чистота 95,0%) повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 52%-82%, 10 мин). Нужную фракцию лиофилизировали с получением 4-(2-метокси-4-пиридил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]тиазол-2-амин (49,9 мг, 142,03 мкмоль, выход 2,7%, чистота 100,0%) виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,75 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,59 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 1,2, 5,4 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 3,89 (с, 3H); ЭС-ЖХМС *m/z* 352,2 [M+H]⁺.

Пример 2. Анализ *in vitro*

Репортерный анализ DRE-люциферазы

[00561] AHR связывается с диоксин-чувствительными элементами (DRE) выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является активация репортерного гена, такого как люцифераза, ниже одного или нескольких элементов DRE. Активность люциферазы отражает активацию и ингибирование AHR в клетках, экспрессирующих этот репортер.

[00562] Мышинные клетки Нера1-6 или Нера-1c1c7 или другие мышинные клеточные линии с репортером DRE-люциферазы, стабильно или временно трансфицированные, высевают на среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубируют в течение ночи при 37 °C в инкубаторе в среде CO₂. Аналогично, мышинные клетки НерG2 или другие мышинные клеточные линии с репортером DRE-люциферазы, стабильно или временно трансфицированные, высевают на среду в планшеты (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и инкубируют в течение ночи при 37 °C в инкубаторе в среде CO₂.

[00563] На следующий день добавляют соединение агонист AHR. Клетки инкубируют в течение 6, 16 или 24 часов или в другой момент времени, а затем лизируют для определения активности люциферазы по результатам активации AHR. Люциферазу можно измерить с помощью коммерческого набора, такого как набор Promega Luciferase, или любого набора или реагентов, которые содержат субстрат люциферина для измерения активности люциферазы. Уровень люциферазы только с активирующим лигандом (*например*, таким как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоновый метиловый эфир), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), ICZ (Добавление 6-формилиндола(3,2-б)карбазола или других лигандов AHR) является максимальным сигналом, в то время как люцифераза без лиганда является минимальным сигналом. EC₅₀ можно определить, как концентрацию, которая активирует половину максимальной активности люциферазы.

[00564] В некоторых вариантах реализации, соединения имеют EC₅₀ > 1 мкМ. В некоторых вариантах реализации, соединения имеют EC₅₀ < 1 мкМ. В некоторых вариантах реализации, соединения имеют EC₅₀ < 0,1 мкМ. В некоторых вариантах реализации, соединения имеют EC₅₀ < 0,01 мкМ.

Анализ люциферазы P450 CYP1A1

[00565] AHR связывается с диоксин-чувствительными элементами (DRE) выше генов, которые он активирует. Одним из показателей активности AHR является уровень белка P450 CYP1A1, определяемый путем измерения активности фермента CYP1A1 с использованием люминогенного субстрата CYP1A1 на основе люциферина. Активность люциферазы будет отражать активность CYP1A1 в результате активации AHR в клетках.

[00566] Мышинные клетки Нера1-6 или Нера-1c1c7 или другую линию клеток мыши, НерG2 человека или другую линию клеток человека высевали в среду (96-луночные, 384-луночные или другие планшеты) и

инкубировали в течение ночи при 37°C в CO₂ инкубаторе.

[00567] На следующий день добавляют соединение агонист AHR. Клетки инкубируют в течение 6, 16 или 24 часов или в другой момент времени, а затем лизируют и инкубируют с субстратом на основе люциферазы CYP1A1 (*например*, Люциферин-СЕЕ) в течение 3, 6 или 12 часов в другой момент времени. Определение активности люциферазы как показания активности фермента CYP1A1 можно измерить с помощью коммерческого набора, такого как реагент для обнаружения Promega P450 Glo CYP1A1, или любого набора или реагентов, которые обеспечивают измерение активности люциферазы. Уровень люциферазы только с активирующим лигандом (*например*, таким как TCDD, кинуренин, ITE (2-(1H-индол-3-илкарбонил)-4-тиазолкарбоновой кислоты метиловый эфир), VAF347, BNF (бета-нафтофлавон), ICZ (6-формилиндоло(3,2-b)карбазол или другие лиганды AHR) является максимальным сигналом, в то время как люцифераза без лиганда является минимальным сигналом. EC₅₀ можно определить как концентрацию, которая активирует половину максимальной активности люциферазы.

[00568] Определенные соединения были протестированы в анализах. Данные приведены в Таблице 2 ниже. **A:** EC₅₀ ≤ 0,010 мкМ; **B:** 0,010 мкМ < EC₅₀ ≤ 0,1 мкМ; **C:** 0,1 мкМ < EC₅₀ ≤ 1,0 мкМ; и **D:** EC₅₀ > 1,0 мкМ.

Таблица 2. Данные *in vitro* для некоторых иллюстративных соединений.

Соединение №	DRE-Luc НерG2 - агонист: средняя EC ₅₀ (мкМ)	Cyp1a1 Нера1.6 - агонист: средняя EC ₅₀ (мкМ)	Соединение №	DRE-Luc НерG2 - агонист: средняя EC ₅₀ (мкМ)	Cyp1a1 Нера1.6 - агонист: средняя EC ₅₀ (мкМ)
I-1	A	B	P-1	A	B
I-2	A	C	P-2	A	C
I-3	A	C	P-3	A	D
I-4	A	B	P-4	A	C
I-5	A	D	P-5	A	D
I-6	A	D	P-6	A	D
I-7	A	C	P-7	A	D
I-8	A	D	P-8	A	C
I-9	A	B	P-9	A	D
I-10	A	C	P-10	B	D
I-11	A	C	P-11	B	D
I-12	A	D	P-12	B	D
I-13	A	D	P-13	C	D
I-14	A	B	P-14	D	
I-15	A	D			
I-16	A	C			
I-17	A	C			
I-18	A	D			
I-19	A	D			
I-20	A	D			

I-21	A	D			
I-22	A	C			
I-23	A	D			
I-24	B	D			
I-25	B	D			
I-26	B	D			
I-27	B	D			
I-28	B	D			
I-29	B	C			
I-30	B	C			
I-31	B	D			
I-32	B	D			
I-33	C	D			
I-34	C	D			
I-35	C	D			
I-36	C	D			
I-37	C	C			
I-38	C	D			
I-39	C	D			
I-40	C	D			
I-41	C	D			
I-42	C	D			
I-43	C	D			
I-44	C	D			
I-45	C				
I-46	D	D			
I-47	D	D			
I-48	D	D			
I-49	D	D			
I-50	D	D			
I-51	D				
I-52	D				
I-53	D	D			
I-54					
I-55					
I-56					
I-57					
I-58	A	D			
I-59	A	D			
I-60	B	D			
I-61	C	D			

I-62	C				
I-63	C				
I-64	D				
I-65	D				
I-66	D				
I-67	D				
I-68	D				
I-69	D				
I-70	D				
I-71	D				
I-72	D				
I-73	D				
I-74	D				
I-75	D				
I-76	D				
I-77	D				

[00569] Определенные соединения были протестированы в анализах. Данные приведены в Таблице 3 ниже. **A:** $EC_{50} \leq 0,010$ мкМ; **B:** $0,010 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 0,1$ мкМ; **C:** $0,1 \text{ мкМ} < EC_{50} \leq 1,0$ мкМ; и **D:** $EC_{50} > 1,0$ мкМ.

Таблица 3. Данные *in vitro* для некоторых иллюстративных соединений.

Соединение №	DRE-Luc HepG2 - агонист: средняя EC_{50} (мкМ)	DRE-Luc Hep1.6 - агонист: средняя EC_{50} (мкМ)	Соединение №	DRE-Luc HepG2 - агонист: средняя EC_{50} (мкМ)	DRE-Luc Hep1.6 - агонист: средняя EC_{50} (мкМ)
I-78	D		I-131	D	
I-79	D		I-132	D	
I-80	B		I-133	C	
I-81	D		I-134	D	
I-82	D		I-135	D	
I-83	A	C	I-136	A	C
I-84	B		I-137	D	
I-85	D		I-138	D	
I-86	A		I-139	C	
I-87	A	D	I-140	D	
I-88	D		I-141	D	
I-89	A	D	I-142	D	
I-90	A	D	I-143	C	D
I-91	A	B	I-144	B	D
I-92	A	C	I-145	A	D

I-93	A	D	I-146	A	D
I-94	D		I-147	C	D
I-95	D		I-148	B	C
I-96	A		I-149	C	C
I-97	A	B	I-150	D	
I-98	C		I-151	D	
I-99	D		I-152	D	D
I-100	A	D	I-153	B	D
I-101	D		I-154	A	B
I-102	D		I-155	B	D
I-103	D		I-156	A	A
I-104	D		I-157	C	D
I-105	D		I-158	B	D
I-106	C		I-159	D	D
I-107	A	D	I-160	A	D
I-108	C		I-161	C	D
I-109	A	D	I-162	D	D
I-110	D		I-163	A	A
I-111	D		I-164	A	A
I-112	A	D	I-165	A	A
I-113	D		I-166	A	A
I-114	D		I-167	C	C
I-115	D		I-168	D	D
I-116	D		I-169	C	C
I-117	A	D	I-170	B	B
I-118	C		I-171	D	D
I-119	A		I-172	B	D
I-120	A	C	I-173	C	C
I-121	A	D	I-174	C	C
I-122	D		I-175	C	C
I-123	D		I-176	D	D
I-124	D		I-177	B	A
I-125	B	D	I-178	D	D
I-126	D		I-179	C	D
I-127	C				
I-128	A	D			
I-129	C				
I-130	A	A			

Пример 3. Анализы и методы фармакодинамики печени и толстой кишки (ФД)

[00570] Мышей C57BL/6N взвешивают и случайным образом распределяют по группам лечения с

размером группы 3-5 мышей. В 1-й день исследования начинают лечение и проводят вскрытие в 1-й день через 4 и 12 часов после введения дозы и во 2-й день через 24 часа после введения дозы.

[00571] В день 1 мышам перорально вводят одну дозу соединения(й) агониста AHR, которые находятся в суспензии и хорошо перемешаны перед введением дозы. В назначенное время животных подвергают эвтаназии, а плазму и ткани берут для определения уровней соединения (РК) и влияния соединения (ФД) на экспрессию генов. Образцы печени и проксимального отдела толстой кишки взвешивают, а затем замораживают для последующей экстракции РНК и анализа ОТ-ПЦР. Активацию AHR определяют путем измерения экспрессии гена *Cyp1a1* относительно гена домашнего хозяйства, такого как *GAPDH* или *HPRT*. Уровни экспрессии *Cyp1a1* в печени сравнивают с уровнями *Cyp1a1* в толстой кишке, чтобы определить соотношение толстая кишка: печень для определения уровня предпочтительной активации AHR в желудочно-кишечном тракте.

[00572] Как показано в данном документе, на **Фиг. 1** представлены иллюстративные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединения агониста AHR P-2 через 4 часа, 12 часов и 24 часа. На **Фиг. 2** представлены примерные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединения агониста AHR I-10, I-41, I-161 (пролекарственная форма I-10) и I-162. Соотношение экспрессии в толстой кишке:печень указывает на активность "ГИ-предпочтительную" или "толстая кишка-предпочтительную". На **Фиг. 3** представлены иллюстративные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединения агониста AHR I-161 в различных концентрациях и через 4 часа, 12 часов и 24 часа. Данные соотношения толстая кишка: печень демонстрируют индукцию *Cyp1a1* в толстой кишке при низких дозах I-161 и предпочтительную активность в толстой кишке через 24 часа после лечения однократной дозой. На **Фиг. 4** представлены иллюстративные фармакодинамические (ФД) данные в печени и толстой кишке для соединения агониста AHR I-10 и I-161 через 4 часа. Эти данные показывают, что хотя индукция *Cyp1a1* в толстой кишке сравнима с I-10 и I-161, I-161, пролекарственная форма I-10, имеет значительно меньшую индукцию в печени, чем активная форма I-10.

Пример 4: Способ исследования DSS

[00573] В день исследования -1 мышей C57Bl/6 взвешивают и рандомизируют в группы лечения в зависимости от массы тела. В 0-й день исследования группам лечения давали 2,5% DSS в питьевой воде, и в тот же день начинали лечение либо носителем, либо соединением(ями) агонистом AHR.

[00574] На 7-й день исследования питьевую воду DSS заменяли обычной питьевой водой до конца исследования. Массу тела измеряют ежедневно в течение всего исследования.

[00575] На 10-й день исследования животных анестезируют изофлураном и обескровливают до обескровливания с последующим смещением шейных позвонков. Вся толстая кишка удаляется и измеряется длина, вес и вес на длину. Общая эффективность тестируемых соединений агонистов AR основана на массе тела, длине толстой кишки и гистопатологии толстой кишки.

[00576] Данные гистопатологии оцениваются по соответствующим параметрам, определенным патологом, и параметры для этих исследований DSS могут включать воспаление, эрозию, потерю желез, отек, гиперплазию, количество нейтрофилов, утолщение слизистой оболочки, количество лимфоидных агрегатов и размер лимфоидных агрегатов. Различные баллы параметров могут быть добавлены для суммированного балла для гистопатологического исследования.

[00577] Как показано в этом документе, на **Фиг. 5** показано, что введение соединения агониста AHR P-2 приводит к увеличению длины толстой кишки и улучшению оценки содержимого в модели DSS

воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Активация AHR *in vivo* с помощью P-2 также подтверждается в этой модели экспрессией Cyp1a1 в толстой кишке. На **Фиг. 6** показано, что введение соединения агониста AHR P-2 приводит к минимальному воспалению и легкой эрозии по сравнению с контрольным носителем в модели DSS воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). На **Фиг. 7** показано, что введение соединения агониста AHR I-41 приводит к таким же изменениям массы тела, как и введение ITE в модели DSS ВЗК. На **Фиг. 8** показано, что введение соединения агониста AHR I-41 приводит к активности, сравнимой с гистологической оценкой воспаления, по сравнению с введением ITE в модели DSS ВЗК. На **Фиг. 18А-18В** показано, что соединение агониста AHR I-161, пролекарство I-10, предпочтительное для желудочно-кишечного тракта или толстой кишки, демонстрирует эффективность на мышинной модели DSS ВЗК. I-161 приводит к таким же изменениям массы тела и восстановлению, как и введение циклоспорина А (CSA, положительный контроль) в DSS-модели ВЗК (**Фиг. 18А**). I-161 демонстрирует активность во всех дозах, которая сравнима или лучше, чем CSA, и данные гистопатологии также показывают активность, сравнимую с CSA (**Фиг. 18В**). На **Фиг. 19** показано, что введение соединения агониста AHR I-161, пролекарства I-10, предпочтительного для желудочно-кишечного тракта или толстой кишки, приводит к уменьшению воспаления и эрозии в модели DSS ВЗК. I-161 также приводит к уменьшению воспаления, отека, гиперплазии и размера лимфоидных агрегатов.

Пример 5: Анализ Th17

[00578] В день 1 наивные CD62L+ Т-клетки человека высевали в 96-луночный планшет (25000 клеток в 200 мкл среды). Клетки активировали тетрамером CD3/CD28 человека (12,5 мкл/1×10⁶ клеток) и дифференцировали цитокинами Th17 человека (50 нг/мл IL-6, 20 нг/мл IL-1 бета, 10 нг/мл IL-23, 1 нг/мл TGF-бета, 12 мкг/мл антитела против человеческого IFN-γ и 10 мкг/мл антитела против человеческого IL-4) в течение 10 дней. Среду, содержащую цитокиновый коктейль и CD3/CD28, обновляли каждые 2-3 дня.

[00579] На 10-й день супернатант клеток собирали и замораживали для анализа цитокинов. Клетки стимулировали 1х коктейлем для стимуляции клеток (PMA и иономицин) в течение 5 часов. Через 5 часов стимуляции клетки окрашивали на внутриклеточные цитокины (человеческий CD4, IL-17A, IL-22). Образцы запускали на BD LSR FORTRESSA и анализировали в программном обеспечении FLOWJO.

[00580] Как показано в данном документе, на **Фиг. 16** показано, что соединение агониста AHR I-10 модулирует дифференцировку клеток Th17 человека *in vitro*. Добавление I-10 снижает уровень IL-17A+ и увеличивает уровень IL-22+ в Т-клетках человека в условиях поляризации Th17. Добавление антагониста AHR имеет противоположный эффект.

Пример 6: Анализ Treg

[00581] В день 0 были выделены наивные Т-клетки из криоконсервированных PBMC человека. Эти клетки высевали в 48-луночный планшет при концентрации 500000 клеток/мл с тетрамером активации CD3/CD28 человека (12,5 мкл/1×10⁶ клеток) и дифференцировали в регуляторные Т-клетки (Tregs) с 1 нг/мл TGF-β и 5 нг/мл человеческого рекомбинантного IL-2 в присутствии ДМСО или различных концентраций соединений агонистов AHR.

[00582] На 5-й день Tregs подсчитывали и промывали. CD25-эффекторные Т-клетки (Teffs) выделяли из того же донора-человека и метили с помощью Cell Trace Violet. Treg и Teff совместно культивировали в течение 4 дней в 96-луночном планшете в соотношении 1:2 или 1:1 с тетрамером CD3/CD28 человека (12,5 мкл/1×10⁶ клеток).

[00583] В конце 4-дневного совместного культивирования клетки промывали и окрашивали красителем LiveDead. Их запускали на проточном цитометре и анализировали с помощью программного обеспечения FLOWJO.

[00584] Как показано в данном документе, на **Фиг. 14** показано, что присутствие соединений агонистов АНР во время индукции мышинных регуляторных Т-клеток (Treg) усиливает супрессивную функцию мышинных Treg *in vitro*. На **Фиг. 15** показано, что присутствие агониста АНР соединения I-10 во время индукции мышинных регуляторных Т-клеток (Treg) усиливает супрессивную функцию мышинных Treg *in vitro*.

Пример 7: Модель ВЗК с переносом Т-клеток

[00585] В день исследования 0 мышей-доноров Balb/C умерщвляют и получают селезенки для выделения высококлеточного изолята CD4⁺ CD45RB (с использованием протокола разделения клеток SCID IBD). После сортировки и получения клеток каждое животное-реципиент SCID получает внутрибрюшинную инъекцию, как минимум, 4×10^5 клеток (инъекции 200 мкл/мышь).

[00586] В день исследования 0 мышей SCID взвешивают и рандомизируют в группы лечения в зависимости от массы тела. На 14-й день исследования начинают лечение соединениями-агонистами АНР, которые вводят перорально ежедневно; контрольной группе, получавшей анти-IL12 (0,5 мг/мышь), вводили внутрибрюшинно один раз в неделю.

[00587] На 49-й день исследования животных анестезируют изофлураном и обескровливают до обескровливания с последующим смещением шейных позвонков. Вся толстая кишка удаляется, измеряется и взвешивается. Общая эффективность соединений агонистов АНР основана на соотношении массы толстой кишки к длине, а также на гистопатологии толстой кишки и цитокинах толстой кишки (панель Th17).

[00588] Как показано в данном документе, на **Фиг. 9** показано, что введение соединения агониста АНР Р-2 приводит к увеличению массы тела и снижению массы толстой кишки в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Р-2 привел к снижению массы толстой кишки и массы на длину на 54% по сравнению с носителем в этой модели. На **Фиг. 10** показано, что введение соединения агониста АНР Р-2 приводит к значительному уменьшению воспаления в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Активация АНР *in vivo* с помощью Р-2 также подтверждается в этой модели экспрессией Cyp1a1 в толстой кишке. На **Фиг. 11** показана активность цитокинов после введения соединения агониста АНР Р-2 в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Наблюдается значительное снижение IFN- γ , IL-1 β и MIP-3 α /CCL20. На **Фиг. 12** показана активность цитокинов после введения соединения агониста АНР Р-2 в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Наблюдается значительное снижение GM-CSF и IL-6. На **Фиг. 13** показана активность цитокинов после введения соединения агониста АНР Р-2 в модели ВЗК с переносом Т-клеток. Наблюдается снижение уровня IL-17/IL-25 и TNF- α .

Пример 8: Способы лечения ВЗК *ex vivo*

[00589] Описанные в данном документе исследования предназначены для оценки действия различных соединений агонистов АНР в культурах тканей человека с болезнью Крона и язвенным колитом *ex vivo*. После этого культивирования образцы полученного культурального супернатанта собирают для анализа высвобождения цитокинов. Вкратце, образцы доноров с болезнью Крона или язвенным колитом были получены с полного этического согласия от пациентов, перенесших терапевтическую резекцию по поводу болезни Крона или язвенного колита. С помощью скальпеля отбирают минимум 18 x 5 мм² биопсии слизистой оболочки. Три базовых образца биопсии собирают в момент времени 0, и минимум 9 биопсий

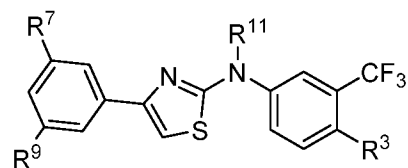
инкубируют в 12-луночных культуральных планшетах. Ткани помещают апикальной (слизистой) стороной вверх на фильтр Netwell. Затем биопсии культивируют либо в контрольной среде, либо в среде, обогащенной соответствующим соединением агонистом AHR, в инкубаторе при 37 °C и атмосферных условиях с высоким содержанием O₂ (95% O₂/5% CO₂). Чтобы свести к минимуму вариации, биоптаты культивируют в присутствии стимулятора воспаления стафилококкового энтеротоксина В (SEB) для нормализации уровня цитокинов. Положительный контроль BIRB796 (номер по каталогу Selleck Chemicals: S1574) приобретается в виде порошка. Исходный раствор с концентрацией 1 мМ готовят в ДМСО и используют в концентрации 1 мкМ. Примерно через 18 часов после начала культивирования образцы среды собирают, добавляют ингибитор протеазы и образцы хранят при -80 °C. Супернатант собирают через 18 часов и делят на аликвоты для анализа цитокинов: анализ цитокинов, таких как TNF α , IFN γ , IL1 β , IL17 α , IL-22 и IL10) проводят в двух повторах после завершения каждого набора из 3 доноров.

[00590] Как показано в данном документе, на **Фиг. 17** показано, что соединение-агонист AHR I-10 приводит к снижению уровней IFN- γ , IL-17A, IL-1 β и TNF- α в образцах ВЗК человека, обработанных *ex vivo*.

[00591] Хотя мы описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что наши базовые примеры можно изменить, получая другие варианты реализации, использующие соединения и способы согласно настоящему изобретению. Поэтому следует принимать во внимание, что сущность настоящего изобретения должна определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, представленными в качестве примеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (V):



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^3 представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$, $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

каждый из R^7 и R^9 представляет собой независимо галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$, $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

R^{11} представляет собой $-R$, $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$ или $-S(O)-R^W$;

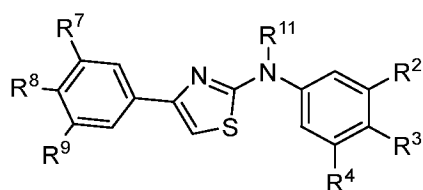
R^W представляет собой $-R$, $-N(R)_2$, $-NR-OR$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(OR)-N(R)_2$, $-N(R)-N(OR)R$, $-OR$, $-ON(R)_2$ или $-SR$; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R,

при условии, что соединение не представляет собой

дополнение к азоту, к которому присоединены два R,
при условии, что соединение не представляет собой

4. Соединение Формулы (VIII):

**(VIII)**

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой независимо галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, R^W , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$ или $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^W$;

каждый из R^7 , R^8 и R^9 представляет собой независимо галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, R^W , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$ или $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^W$;

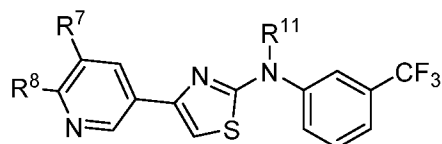
R^{11} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R})_2$;

R^W представляет собой $-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NR}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{OR})-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{OR})\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{ON}(\text{R})_2$ или $-\text{SR}$; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N , O или S , или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N , O или S , в дополнение к азоту, к которому присоединены два R ,

при условии, что соединение не представляет собой

5. Соединение Формулы (VI):

**(VI)**

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^7 и R^8 представляет собой независимо галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, R^W , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{OC}(=\text{NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$ или $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^W$;

$S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

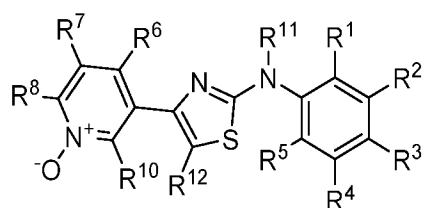
R^{11} представляет собой $-R$, $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$ или $-S(O)-R^W$;

R^W представляет собой $-R$, $-N(R)_2$, $-NR-OR$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(OR)-N(R)_2$, $-N(R)-N(OR)R$, $-OR$, $-ON(R)_2$ или $-SR$; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R ,

при условии, что соединение не представляет собой

6. Соединение Формулы (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляет собой независимо галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$, $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

каждый из R^6 , R^7 , R^8 и R^{10} представляет собой независимо галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$, $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

R^{11} представляет собой $-R$, $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$ или $-S(O)-R^W$;

R^{12} представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$;

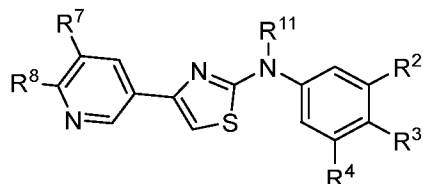
R^W , $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$; и

R^W представляет собой $-R$, $-N(R)_2$, $-NR-OR$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(OR)-N(R)_2$, $-N(R)-N(OR)R$, $-OR$, $-ON(R)_2$ или $-SR$; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R .

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой H, галоген, $-CH_3$, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

8. Соединение Формулы (IX):



(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^2 , R^3 и R^4 представляет собой независимо галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$, $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

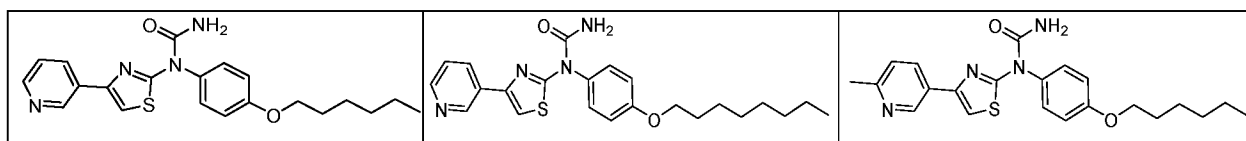
каждый из R^7 и R^8 представляет собой независимо галоген, $-CN$, $-NO_2$, R^W , $-C(O)-R^W$, $-C(=NR^W)-R^W$, $-N(R^W)-C(O)-R^W$, $-N(R^W)-C(=NR^W)-R^W$, $-OC(O)-R^W$, $-OC(=NR^W)-R^W$, $-S(O)_2-R^W$, $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$, $-OS(O)_2-R^W$, $-S(O)-R^W$, $-N(R^W)-S(O)-R^W$ или $-OS(O)-R^W$;

R^{11} представляет собой $-C(O)-R^W$, за исключением того, что R^{11} не представляет собой $-C(O)H$;

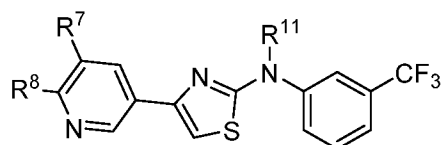
R^W представляет собой $-R$, $-N(R)_2$, $-NR-OR$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(OR)-N(R)_2$, $-N(R)-N(OR)R$, $-OR$, $-ON(R)_2$ или $-SR$; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R ;

при условии, что соединение не представляет собой



9. Соединение Формулы (VI):



(VI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^7 и R^8 представляет собой независимо галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, R^W , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{C}(\text{=NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{C}(\text{=NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{OC}(\text{=NR}^W)-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}^W$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$, $-\text{N}(\text{R}^W)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^W$ или $-\text{OS}(\text{O})-\text{R}^W$;

R^{11} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^W$, за исключением того, что R^{11} не представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{H}$;

R^W представляет собой $-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NR}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{OR})-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{OR})\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{ON}(\text{R})_2$ или $-$

SR; и

R представляет собой водород, необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенное 3-7-членное карбоциклическое кольцо или необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, или два R вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, независимо выбранные из N, O или S, в дополнение к азоту, к которому присоединены два R.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ представляет собой галоген, -NO₂, -CF₃, -CONH₂, -NH₂, -CN, -C(O)OH, -NHCOCH₃ или -OCF₃.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁸ представляет собой галоген, -NO₂, -CF₃, -CONH₂, -NH₂, -CN, -C(O)OH, -NHCOCH₃ или -OCF₃.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁹ представляет собой галоген, -NO₂, -CF₃, -CONH₂, -NH₂, -CN, -C(O)OH, -NHCOCH₃ или -OCF₃.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой галоген, -CF₃, -CN или -OCF₃.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой галоген, -CF₃, -CN или -OCF₃.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой галоген, -CF₃, -CN или -OCF₃.

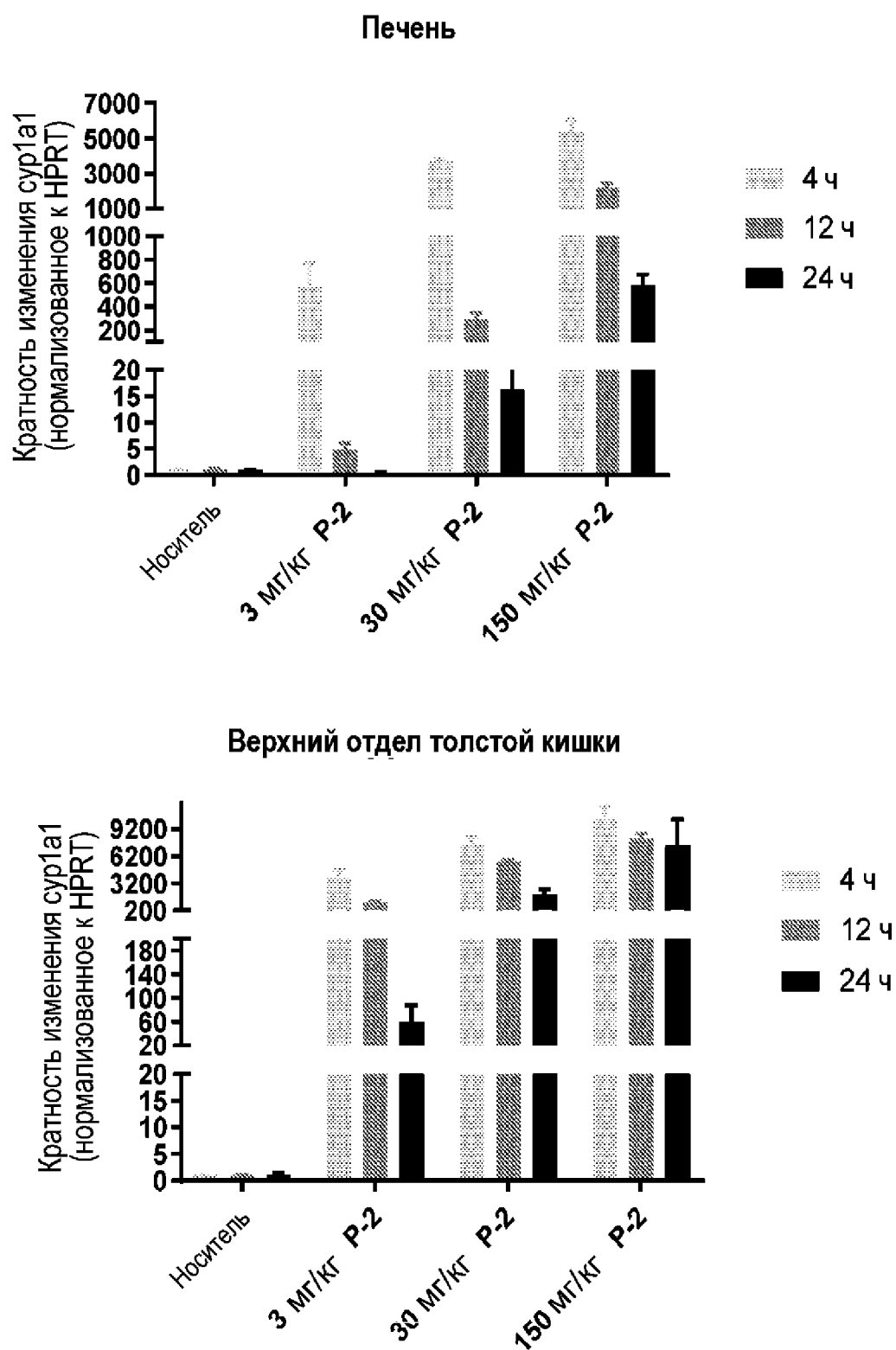
16. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в Таблице 1-а, или их фармацевтически приемлемой соли.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

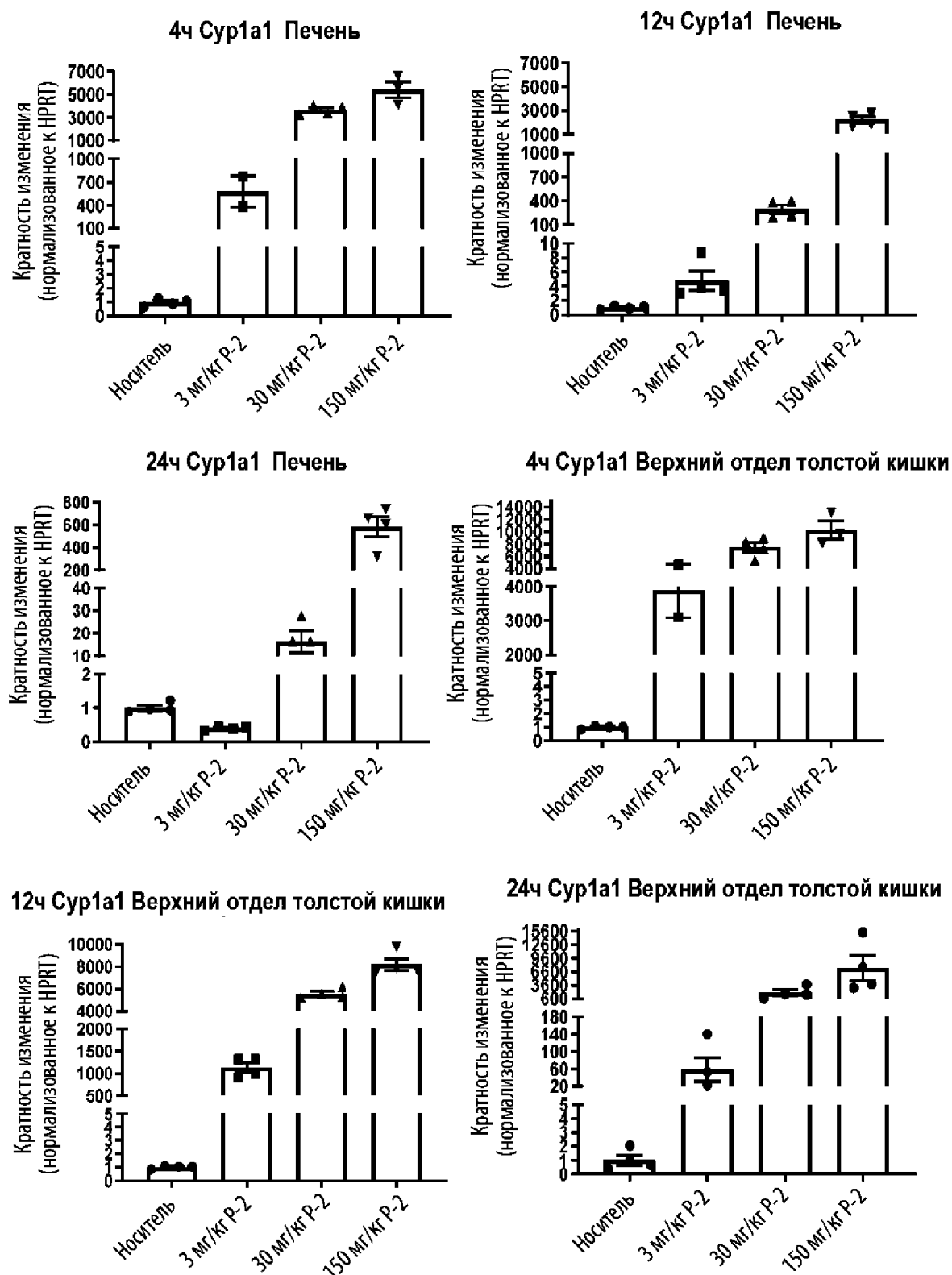
18. Способ лечения, или предотвращения, или снижения риска расстройства, связанного с ангиогенезом, у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что расстройство, связанное с ангиогенезом, представляет собой ретинопатию, псориаз, ревматоидный артрит, ожирение или рак.

20. Способ лечения, или предотвращения, или снижения риска воспалительного расстройства у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли.

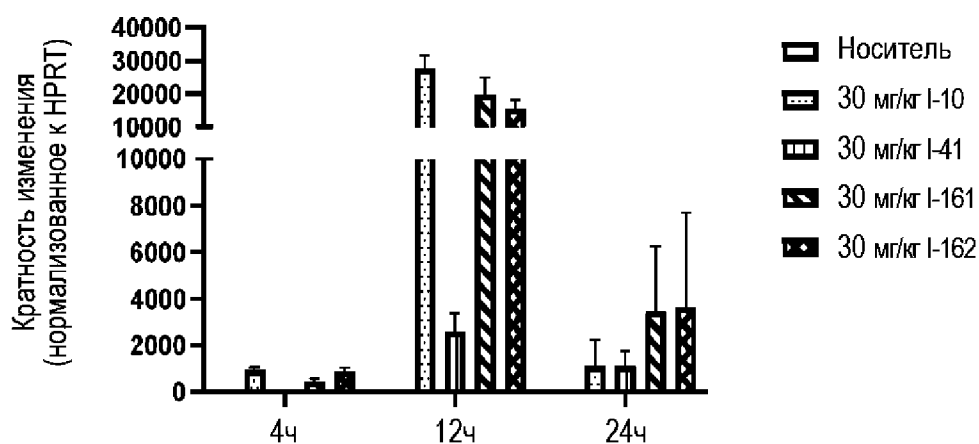


Фиг. 1

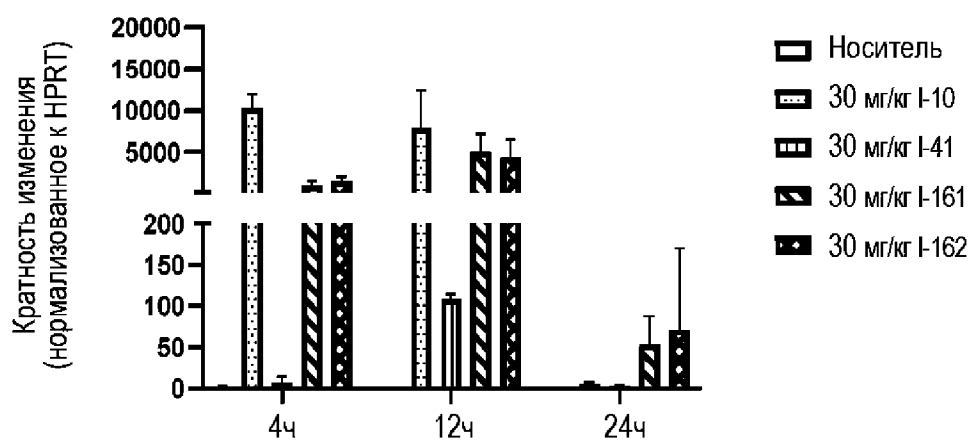


Фиг. 1 (Продолжение)

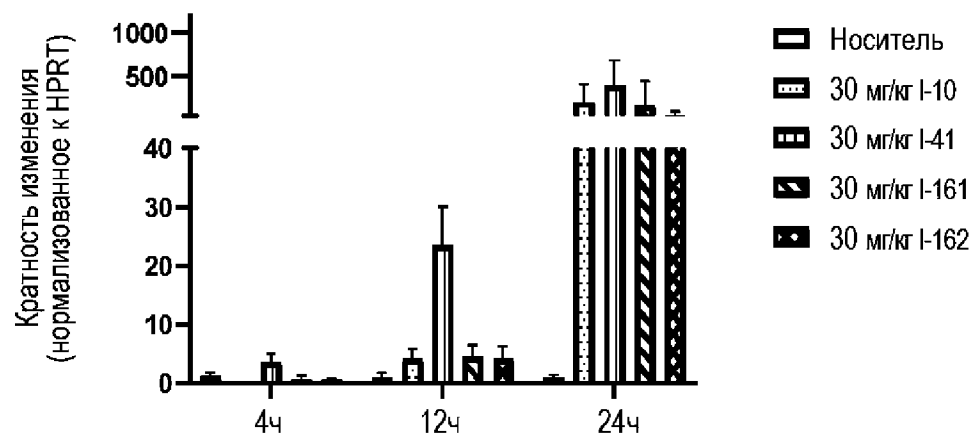
Сур1а1 Толстая кишка



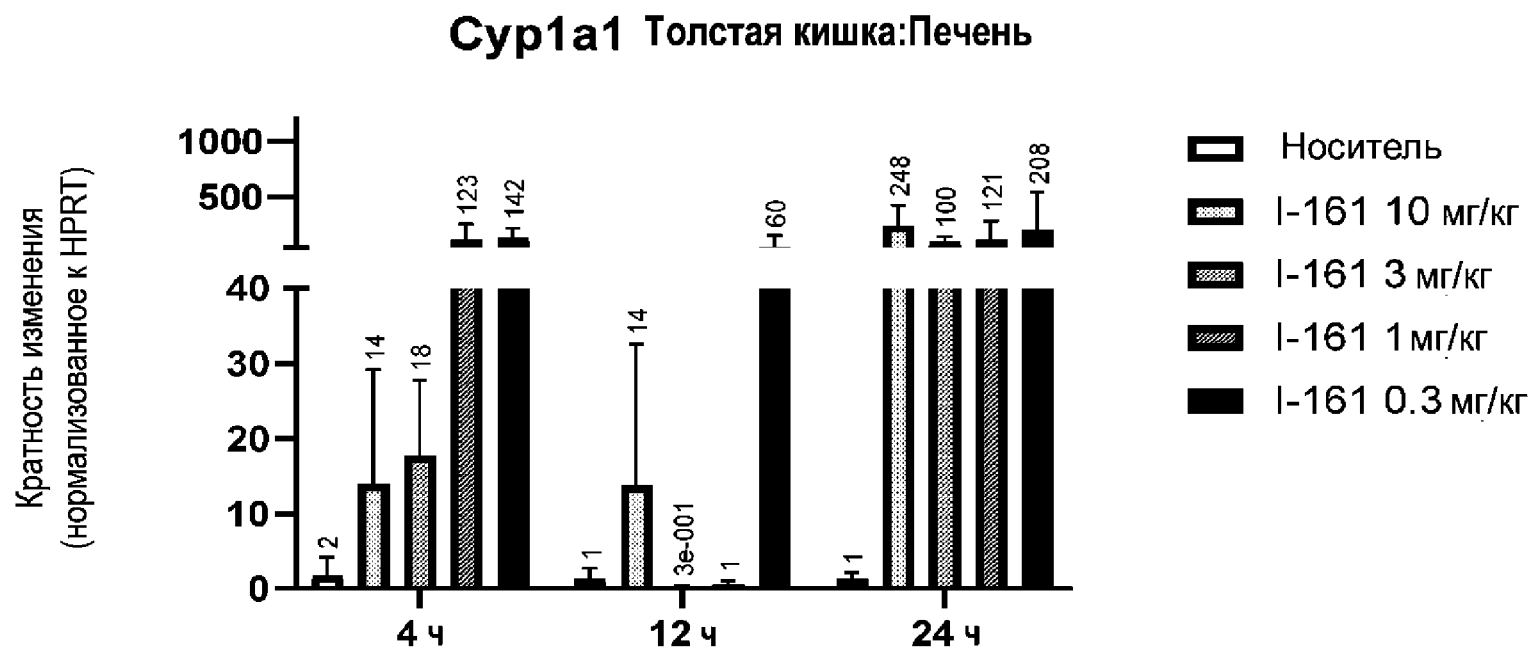
Сур1а1 Печень



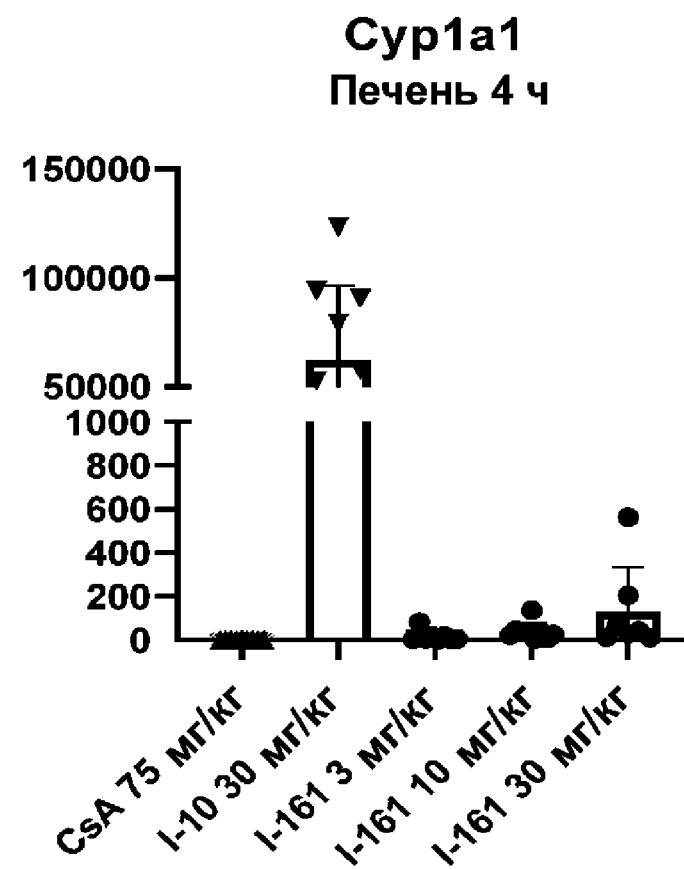
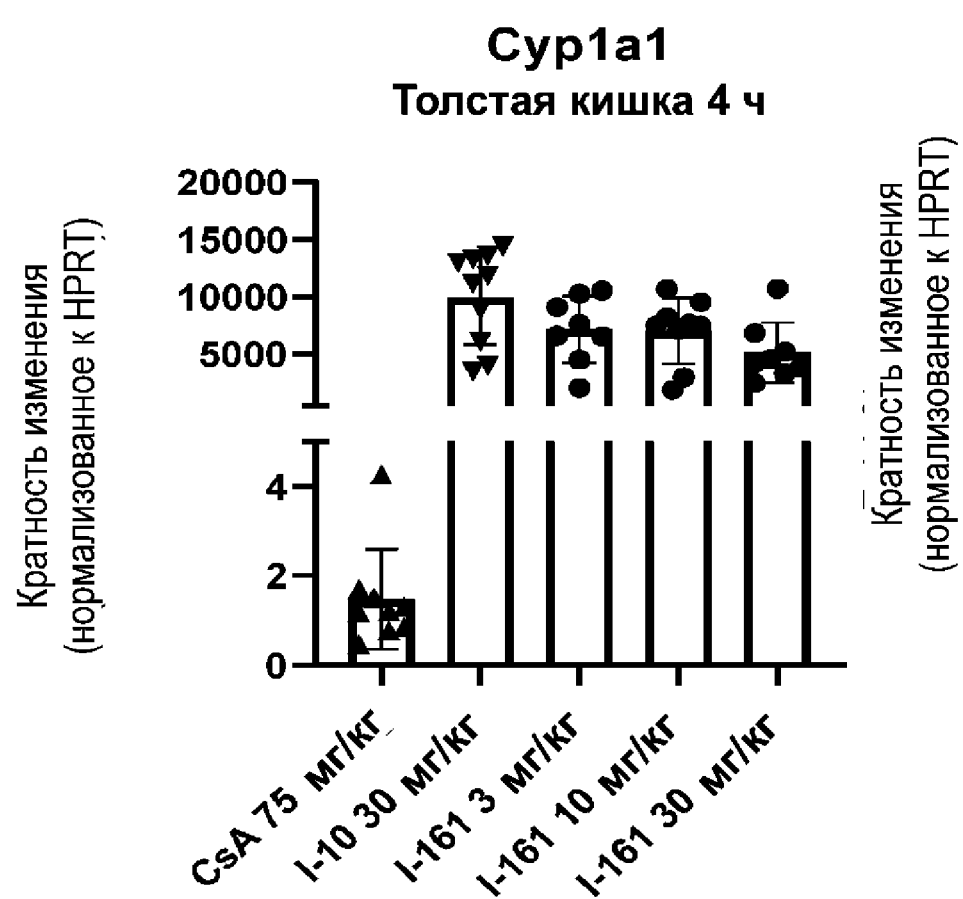
Сур1а1 Толстая кишка:Печень



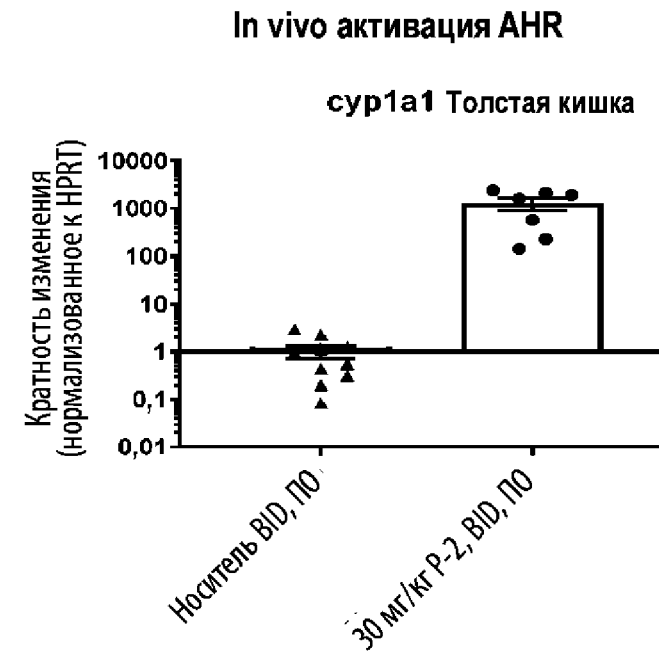
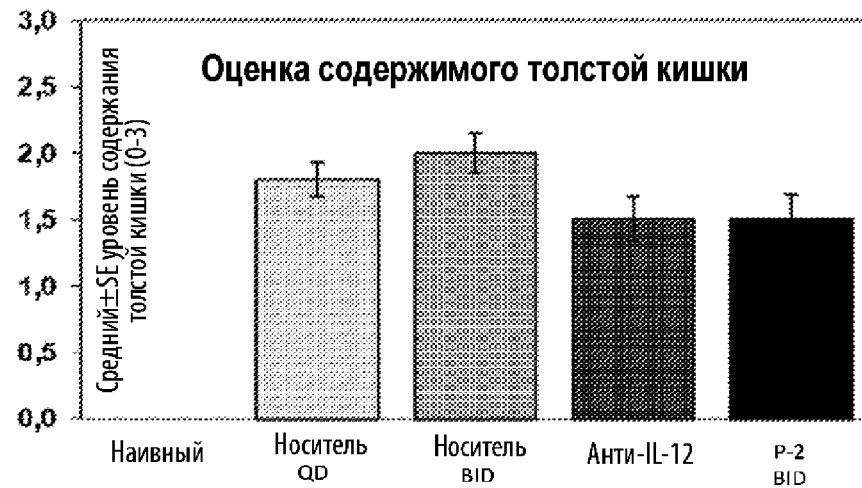
Фиг. 2



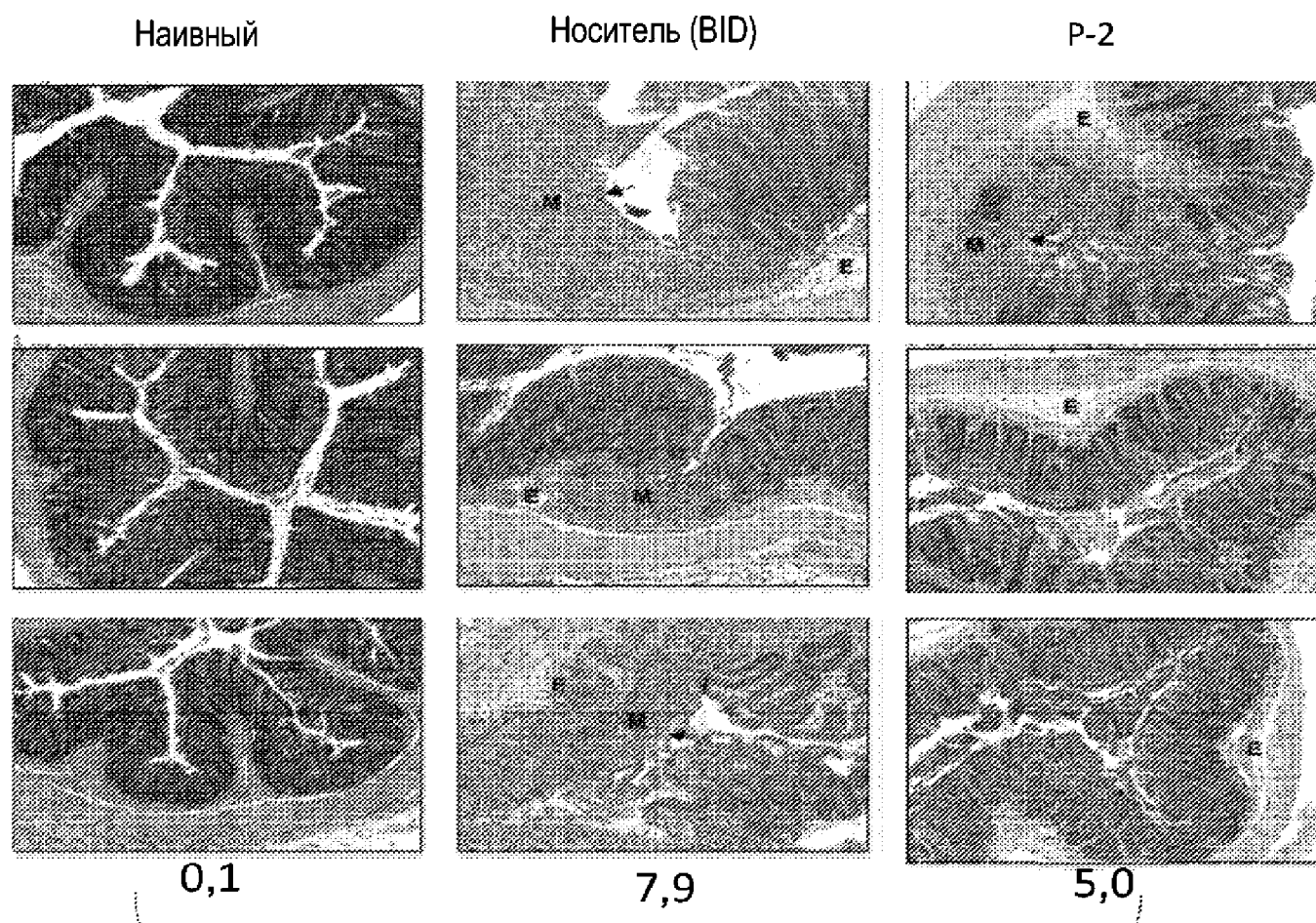
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



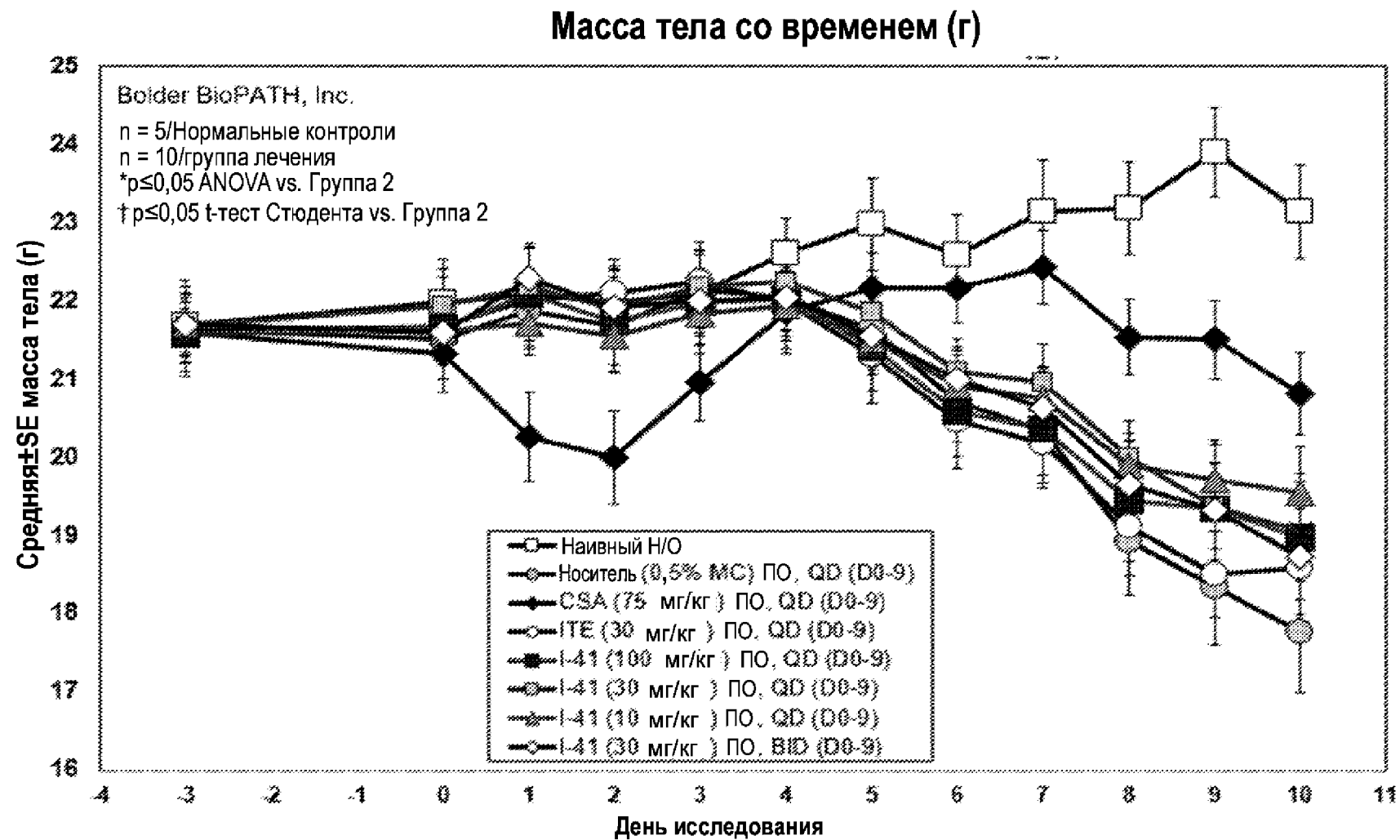
Средняя сумма баллов

*сумма воспаления, эрозии, потери железы, гиперплазии

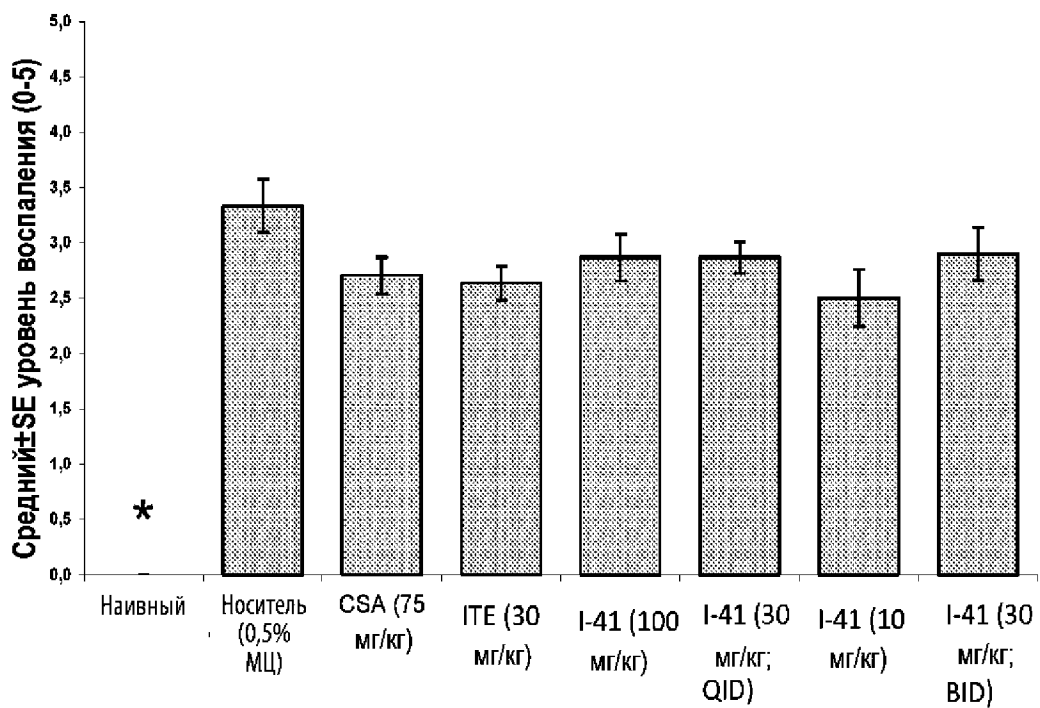
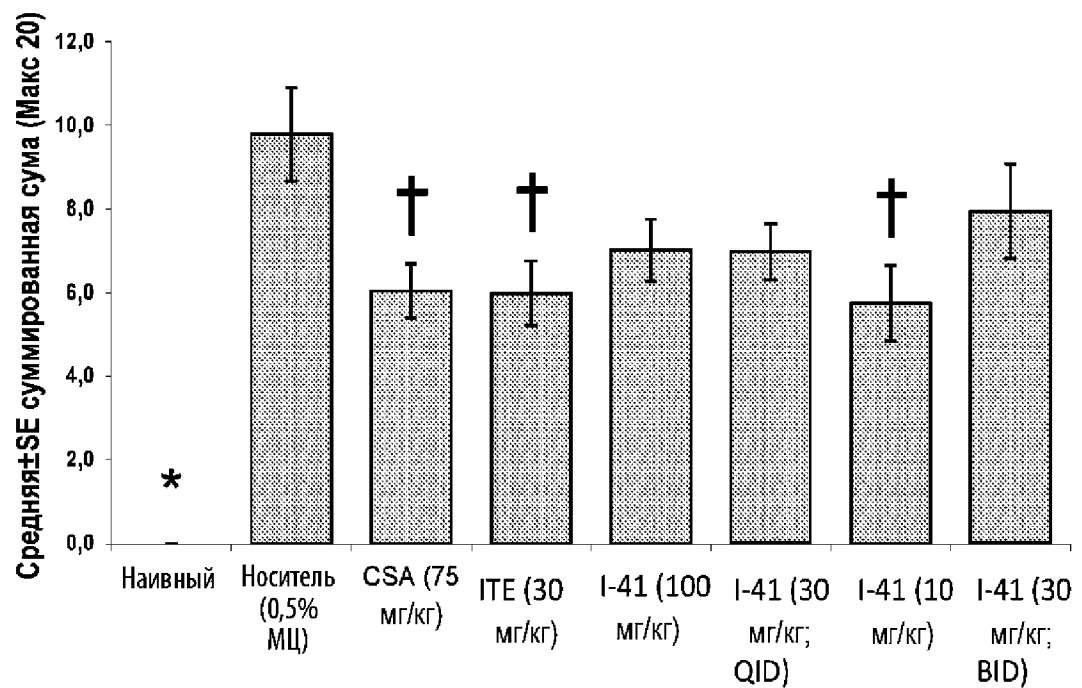
Стрелка = заметная эрозия
 М = наиболее сильно пораженная
 область слизистой оболочки;
 Е = отек

30 мг/кг доза P-2 (BID)

Фиг. 6



Фиг. 7



Bolder BioPATH, Inc.

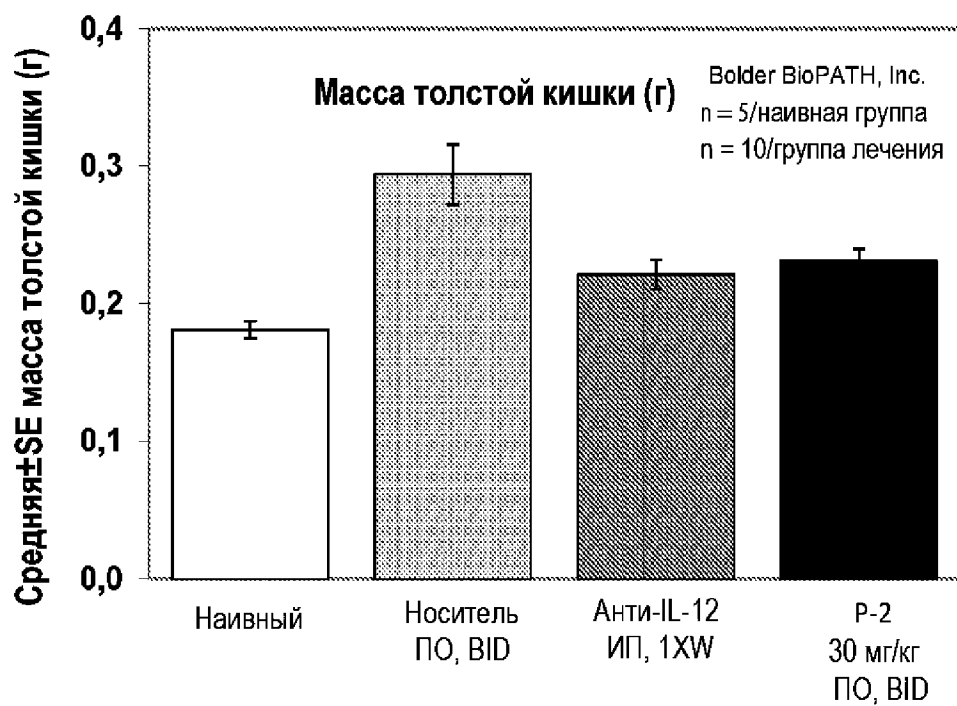
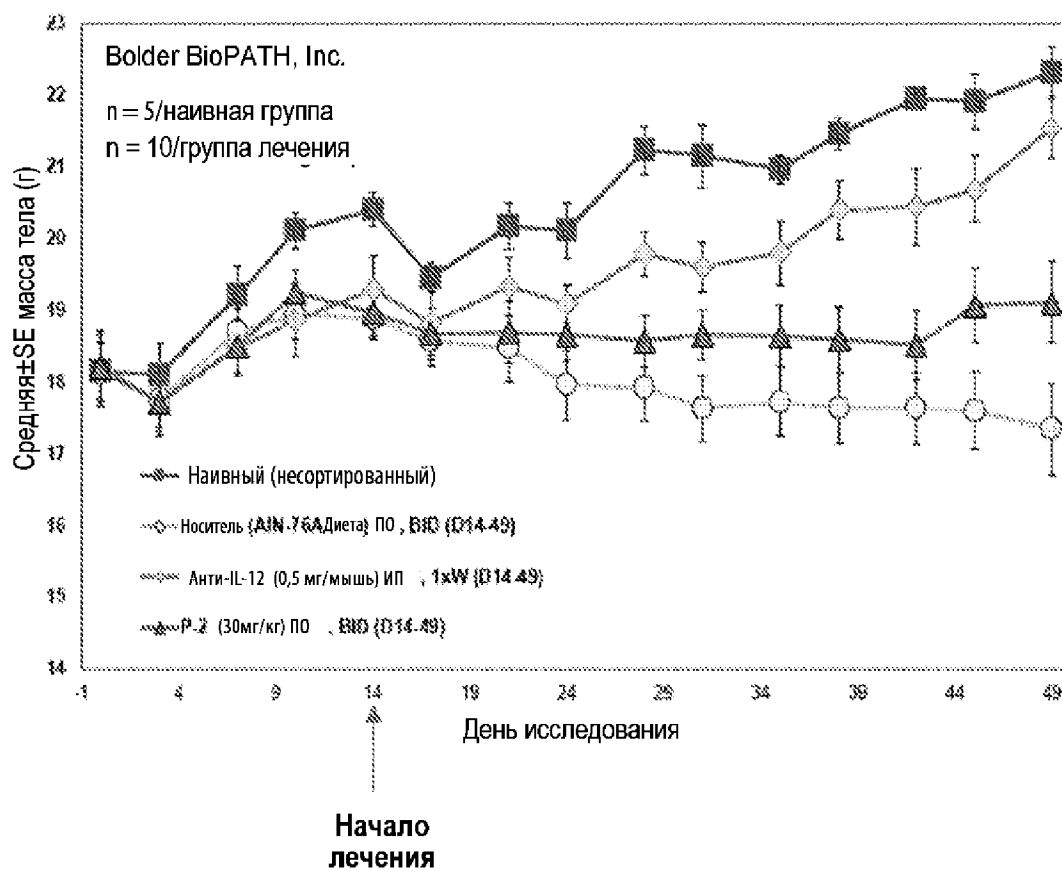
n = 5/наивная группа

n = 10/группа лечения

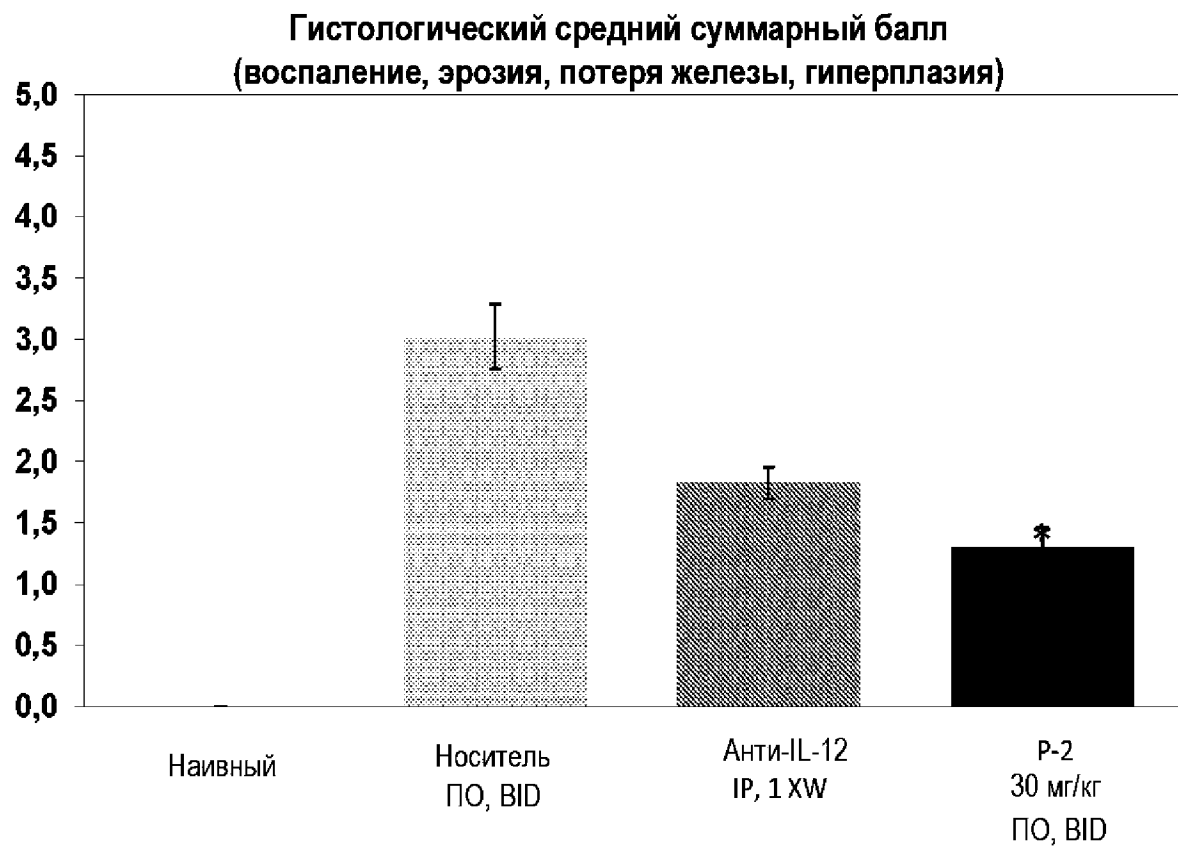
*p ≤ 0,05 U тест Манна-Уитни vs. Носитель

†p ≤ 0,05 K-W тест (апостериорно Дунна) vs. Носитель

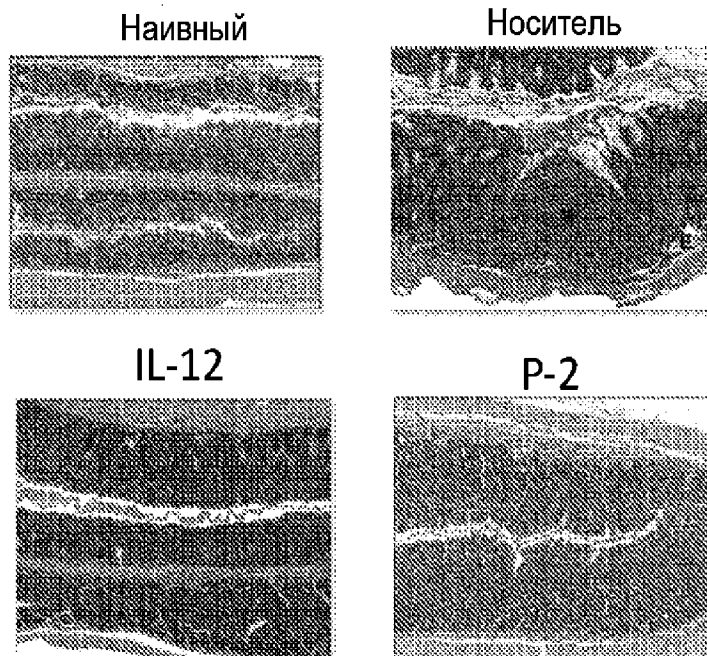
Фиг. 8



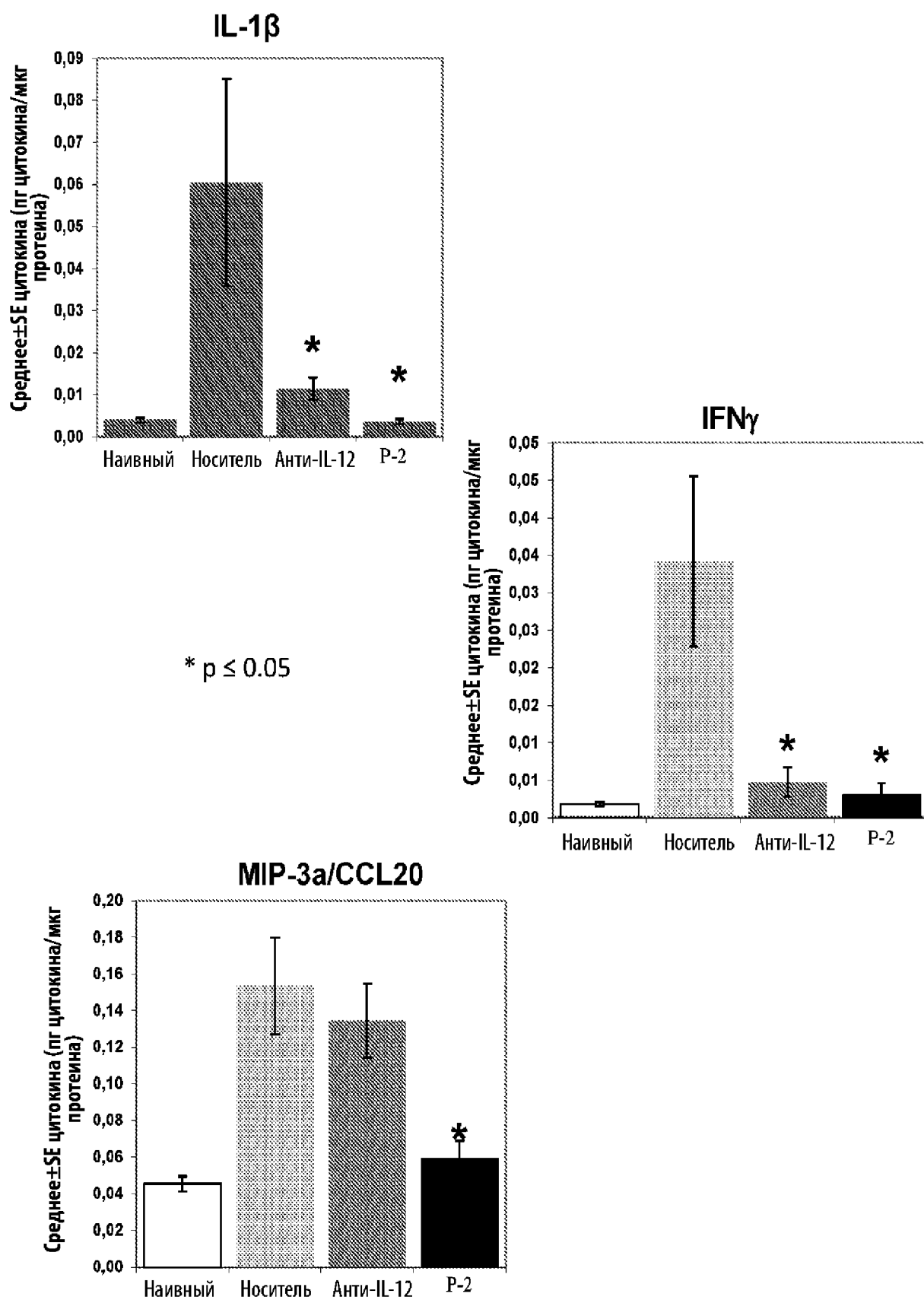
Фиг. 9



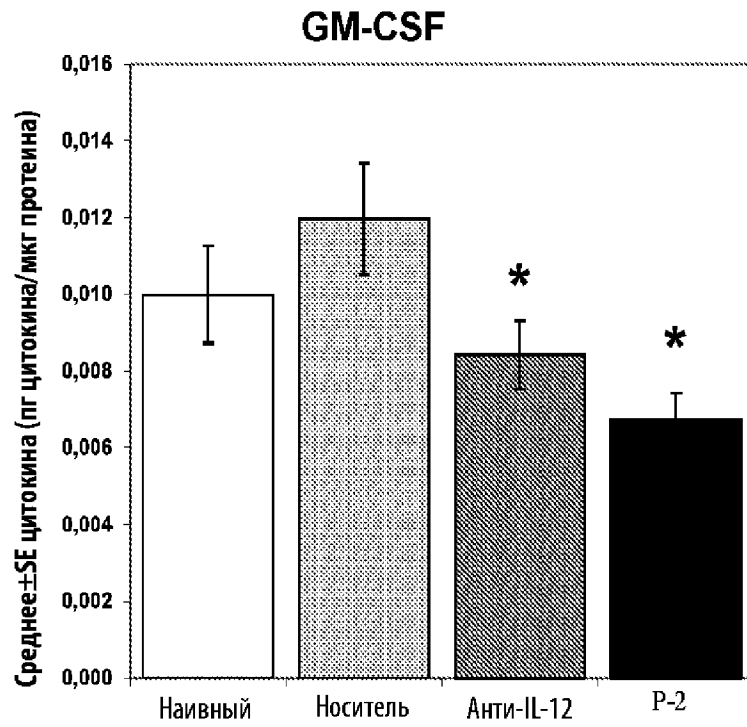
* $p \leq 0,05$



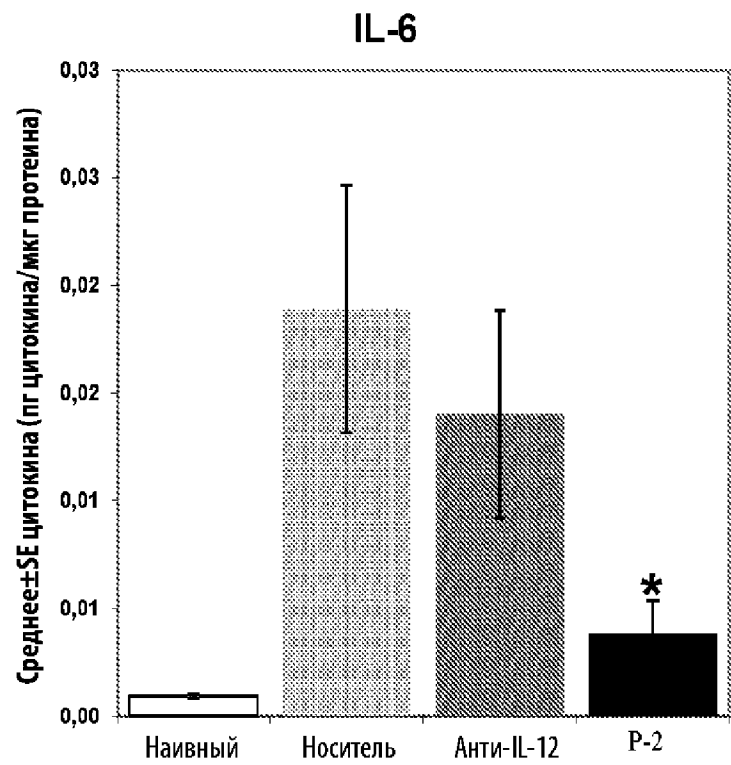
Фиг. 10



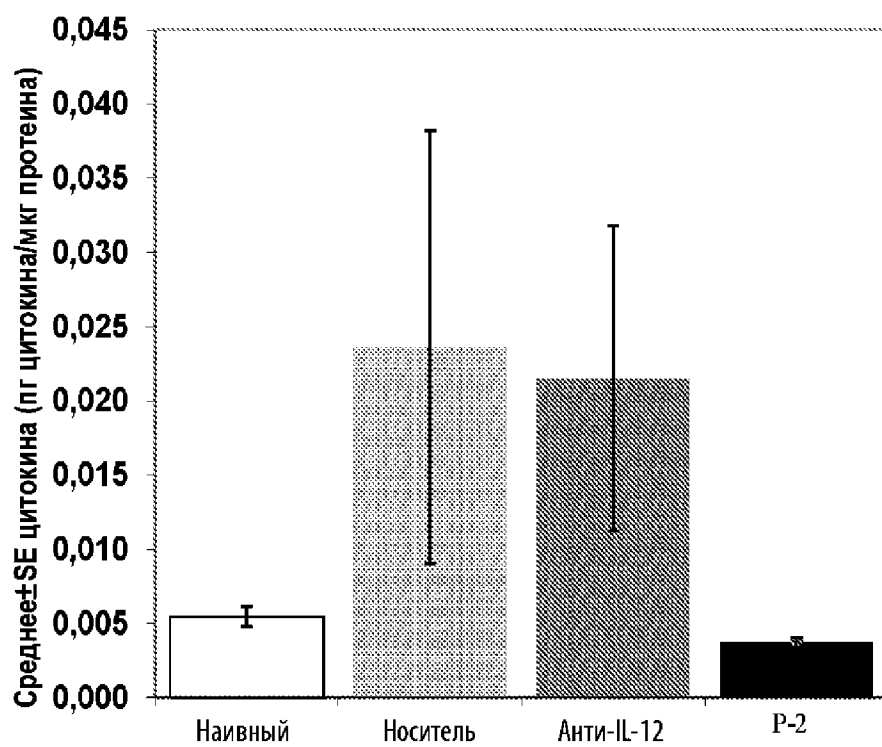
Фиг. 11



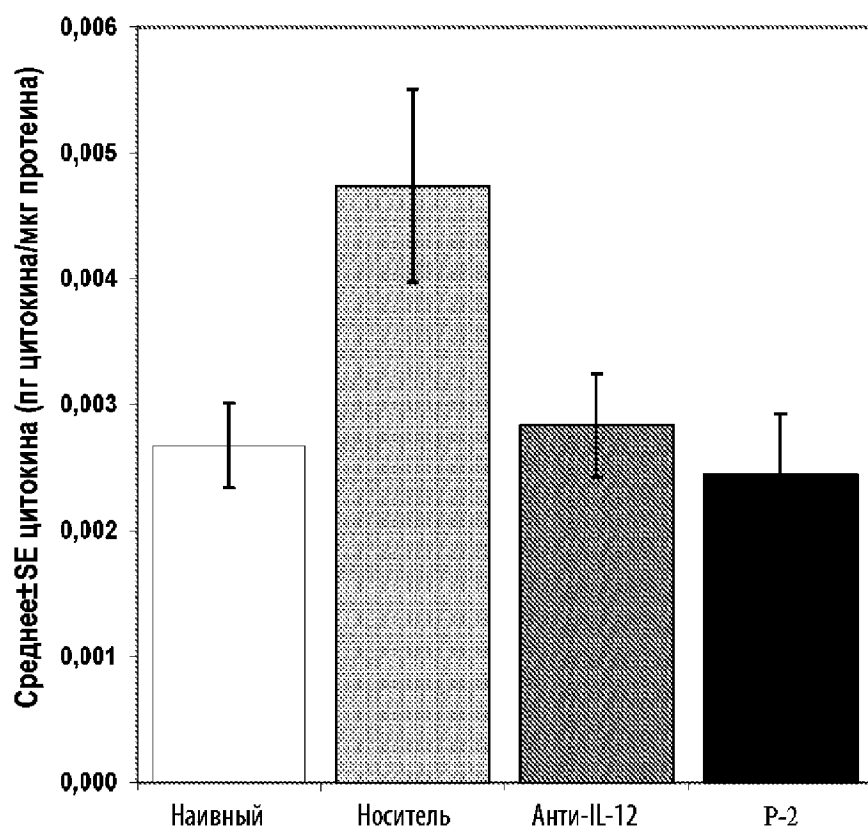
* $p \leq 0,05$

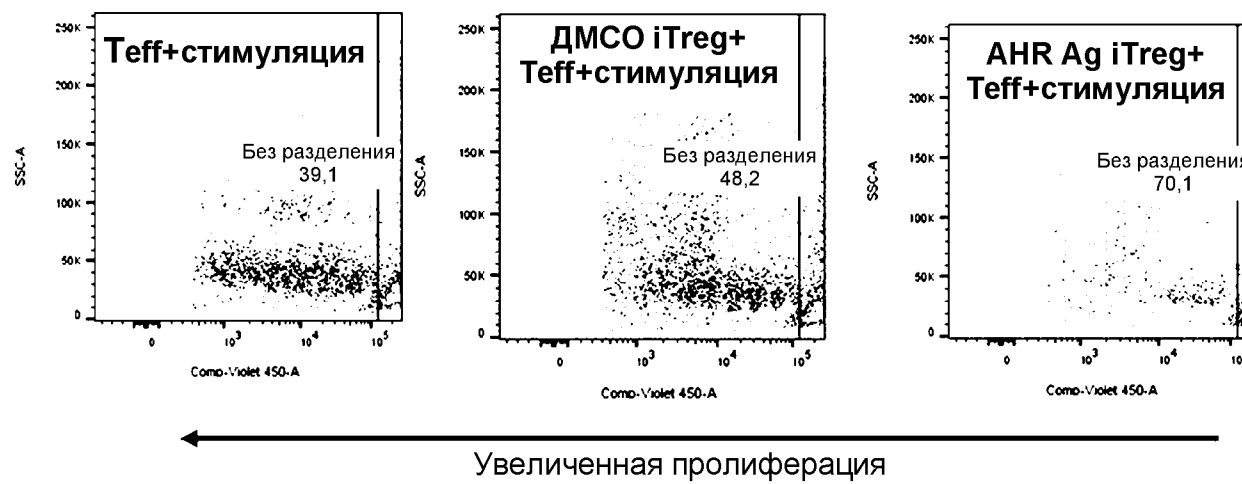


Фиг. 12

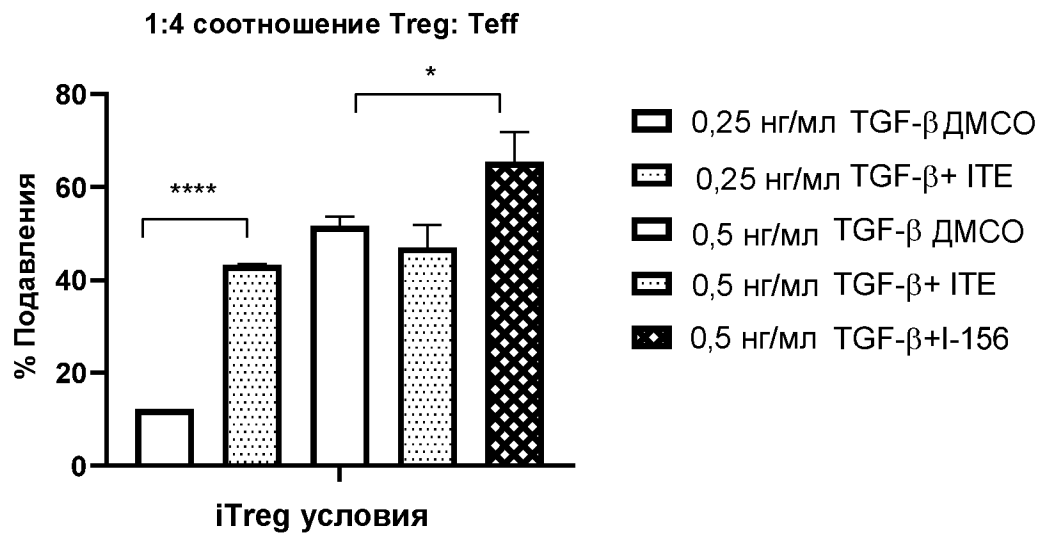
IL-17E/IL-25

Фиг. 13

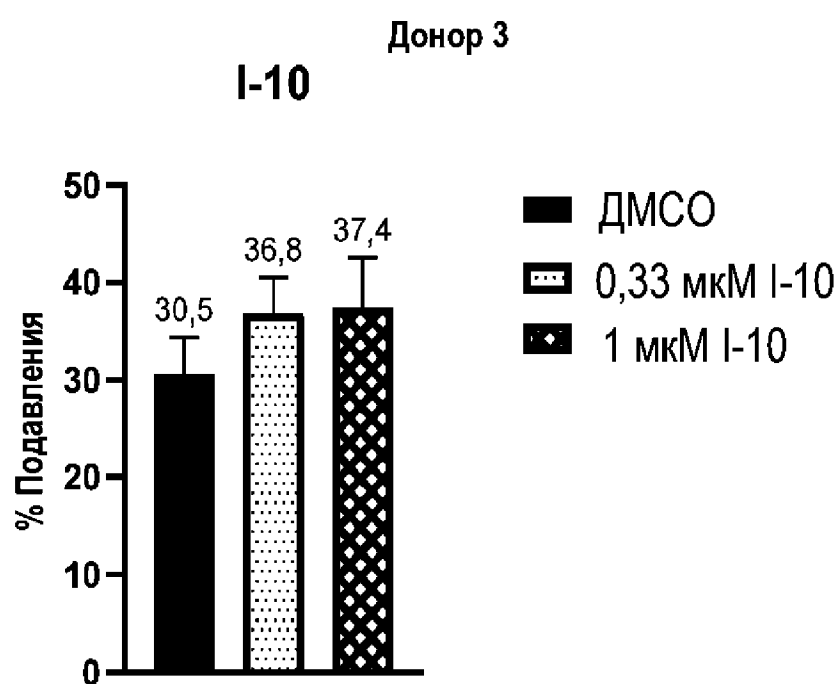
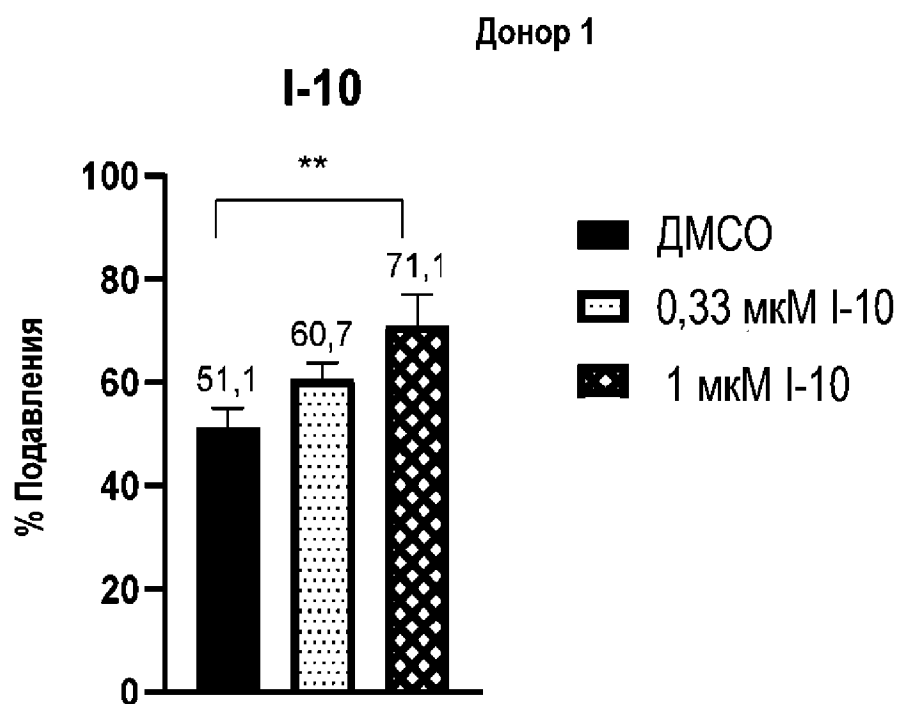




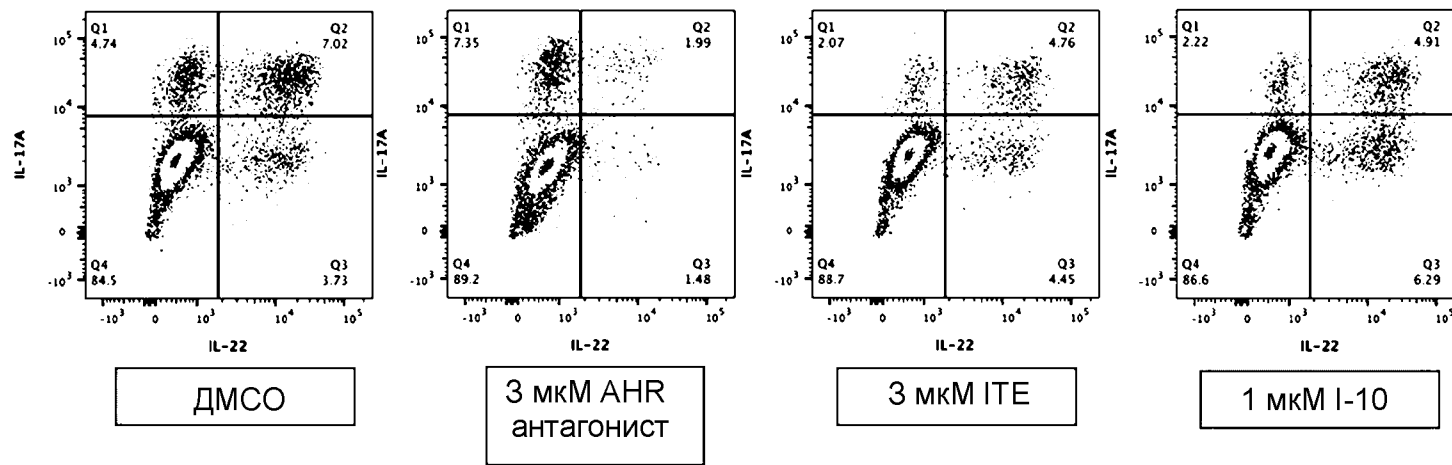
Фиг. 14



Фиг. 14 (продолжение)

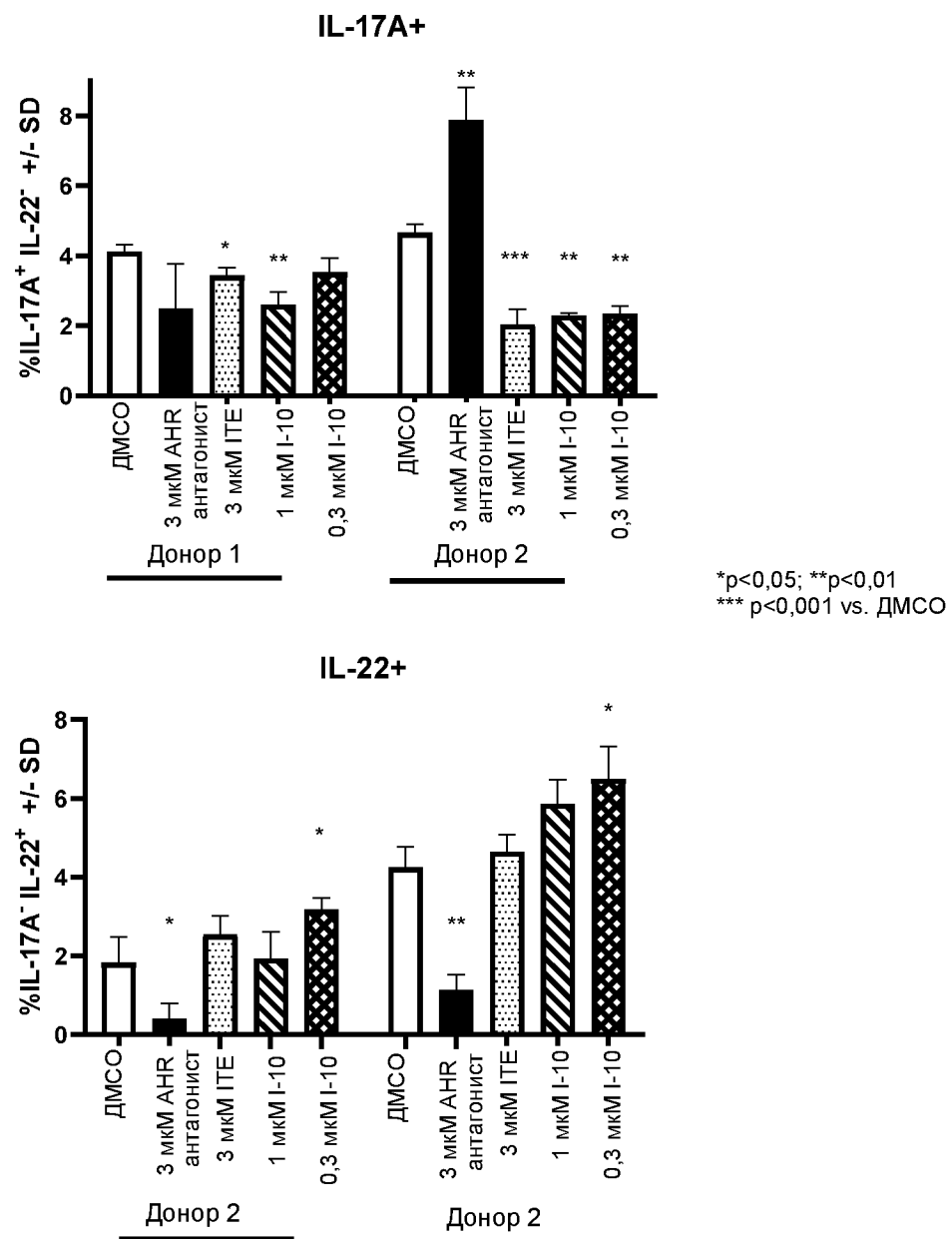


Фиг. 15

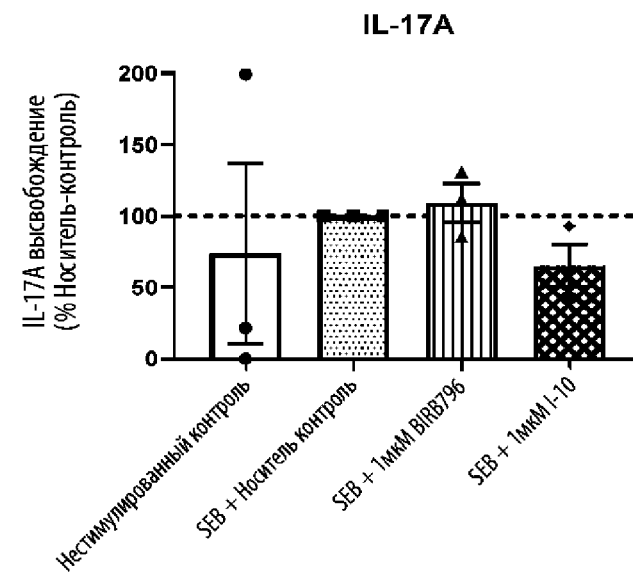
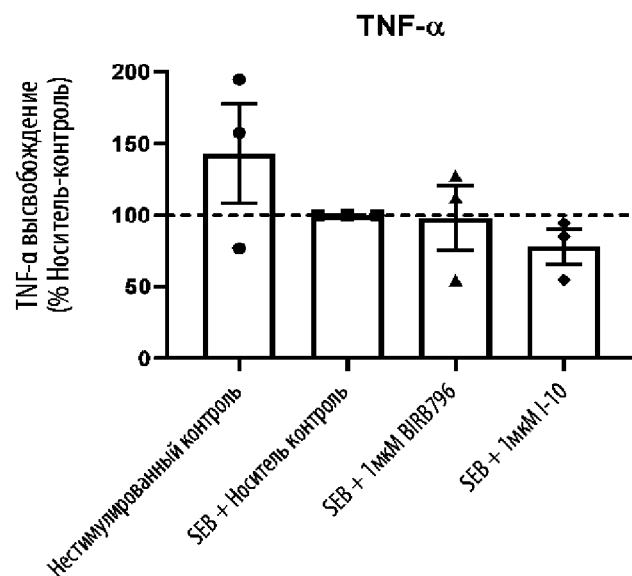
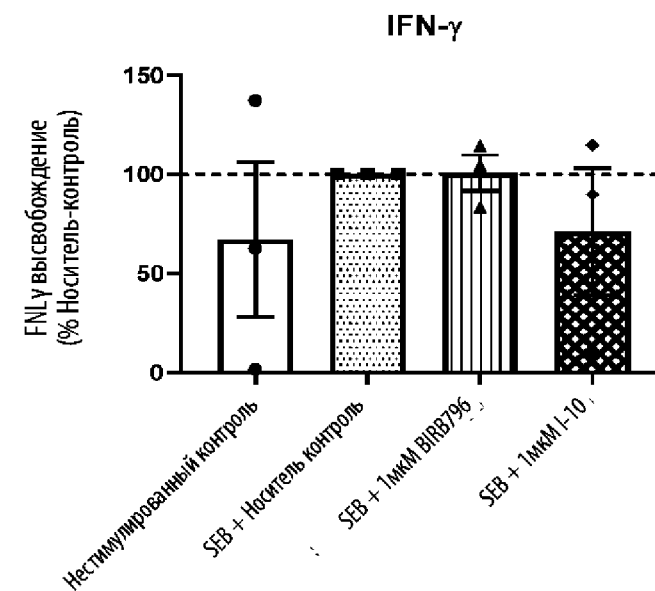
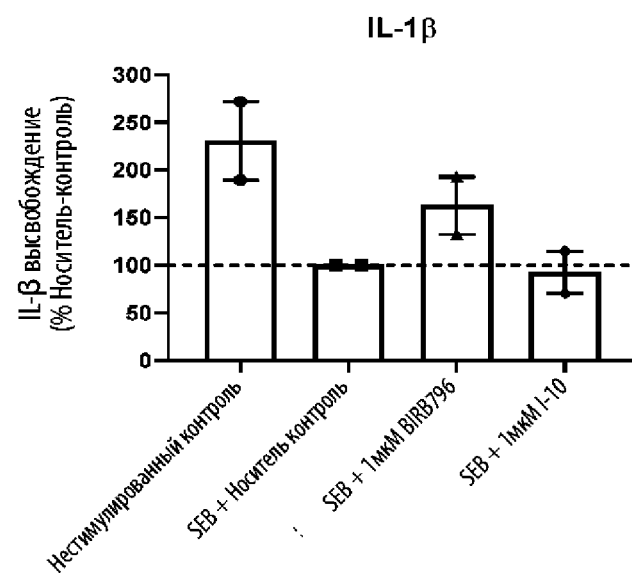


Донор 2 + Th17 Цитокины

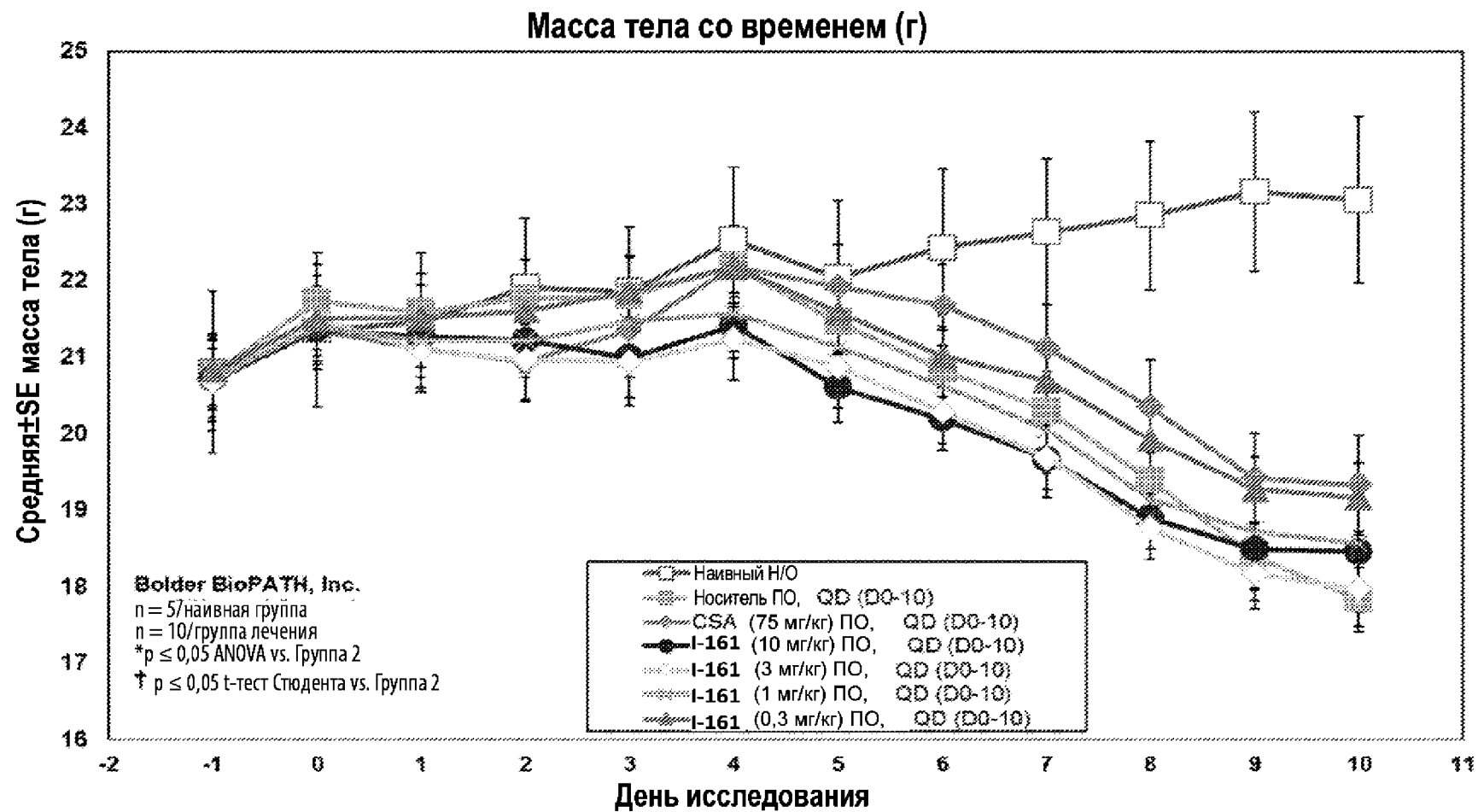
Фиг. 16



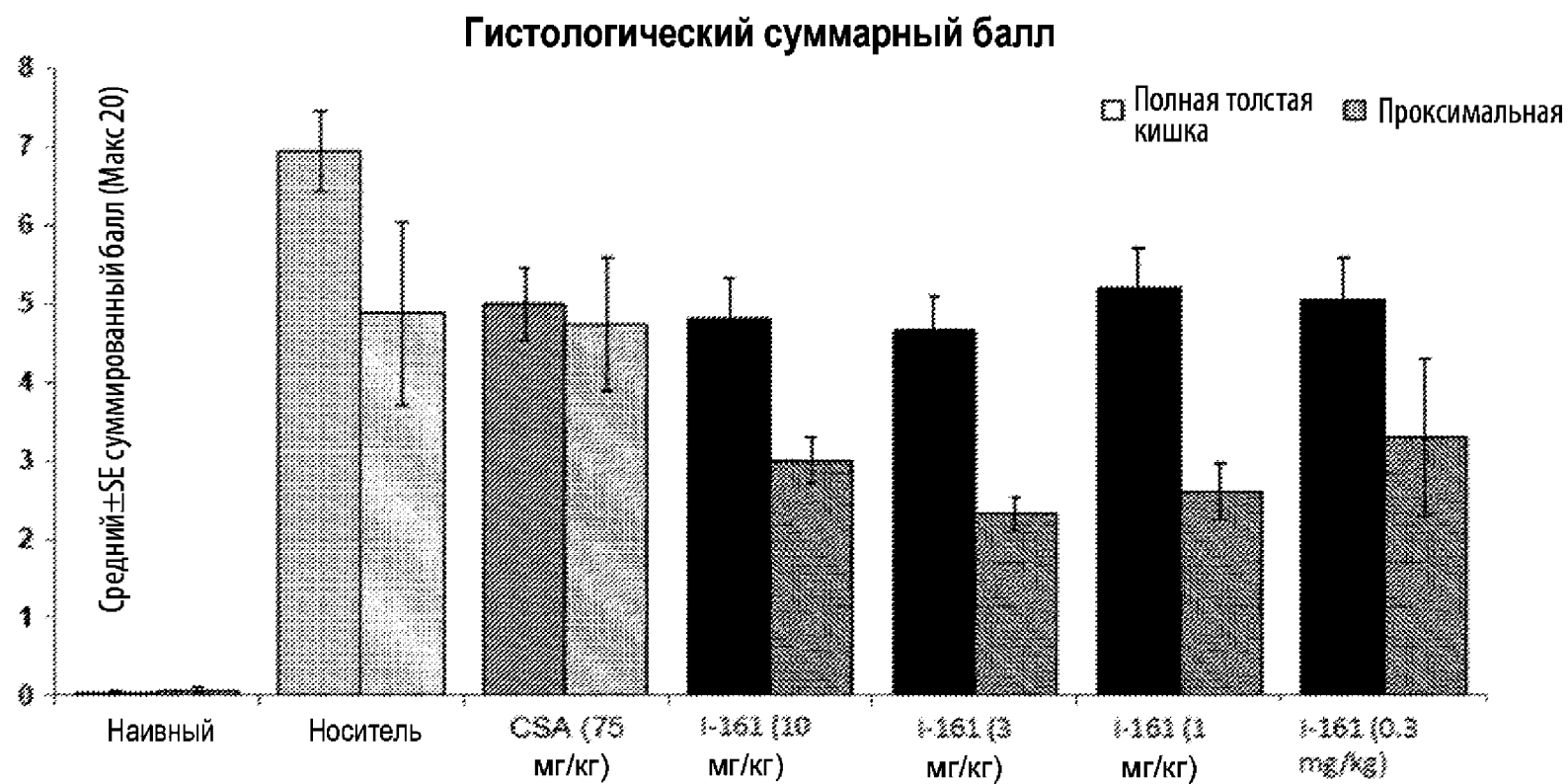
Фиг. 16 (продолжение)



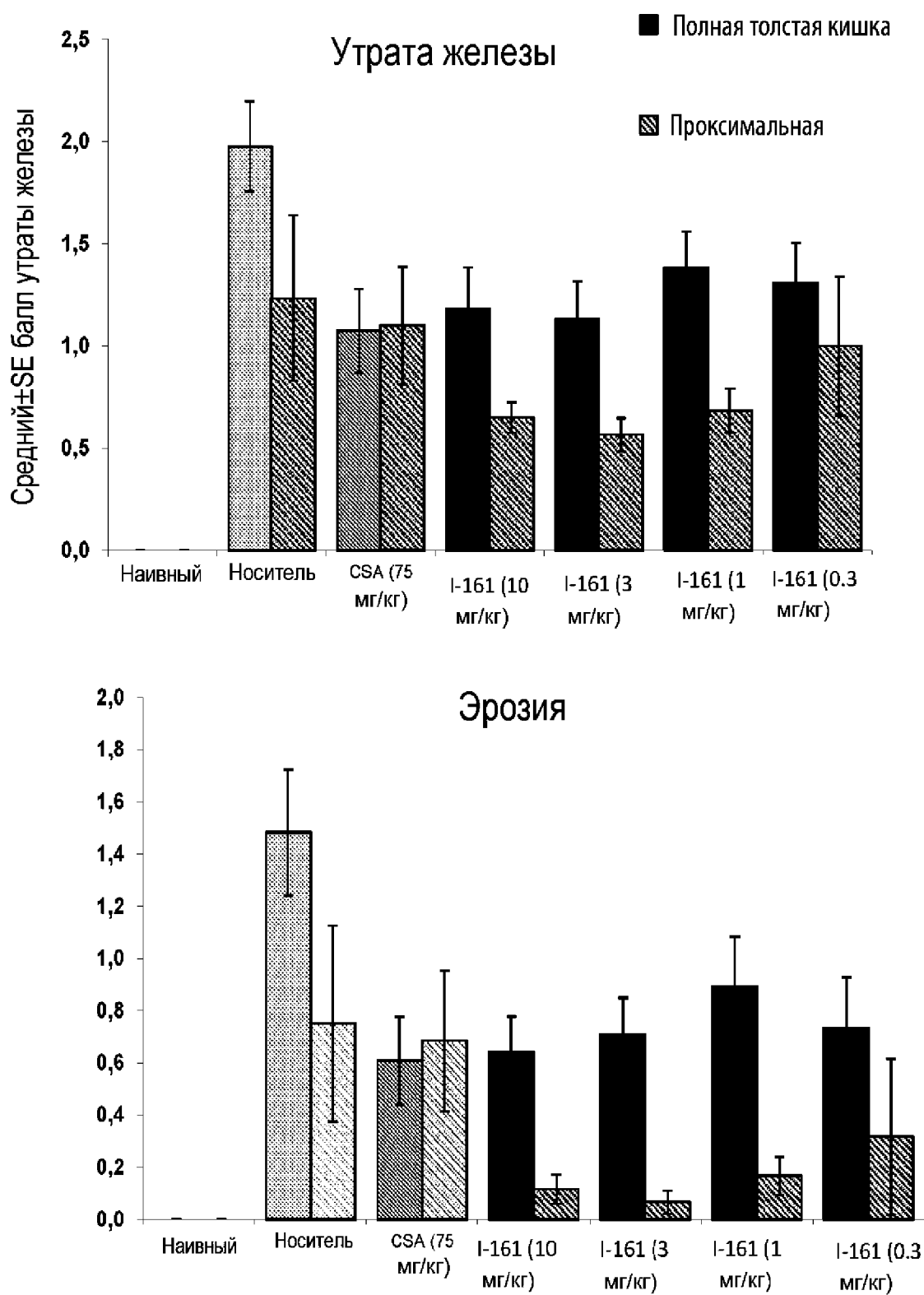
Фиг. 17



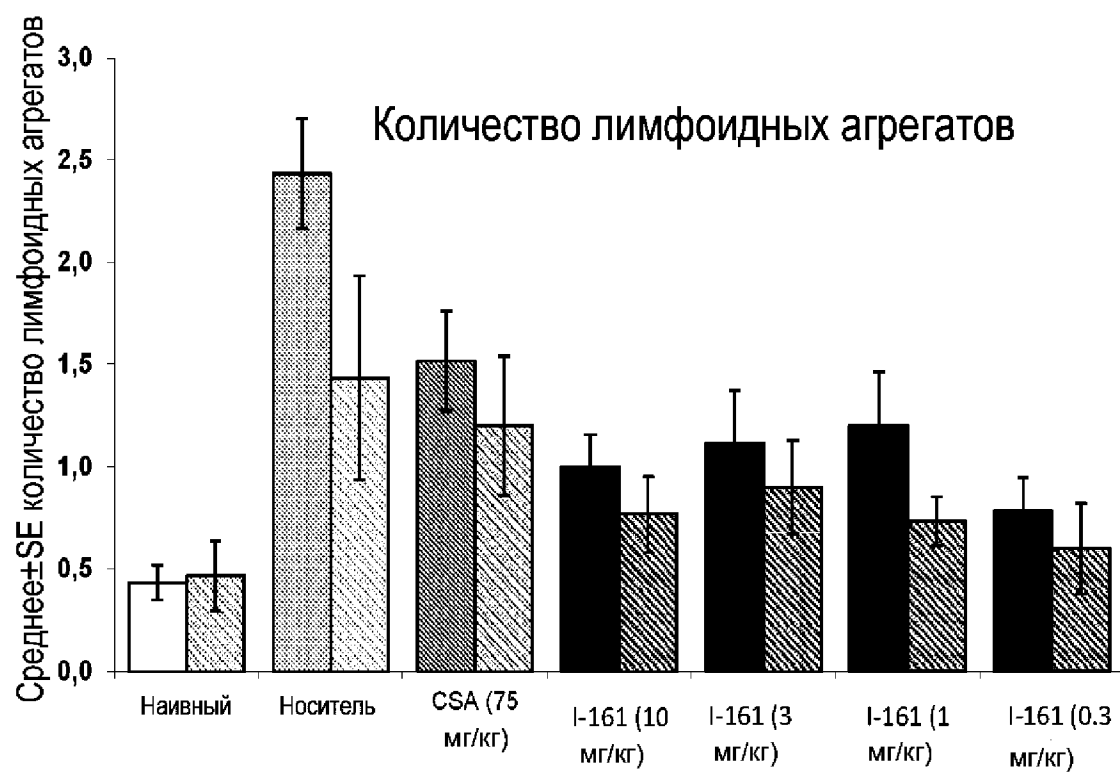
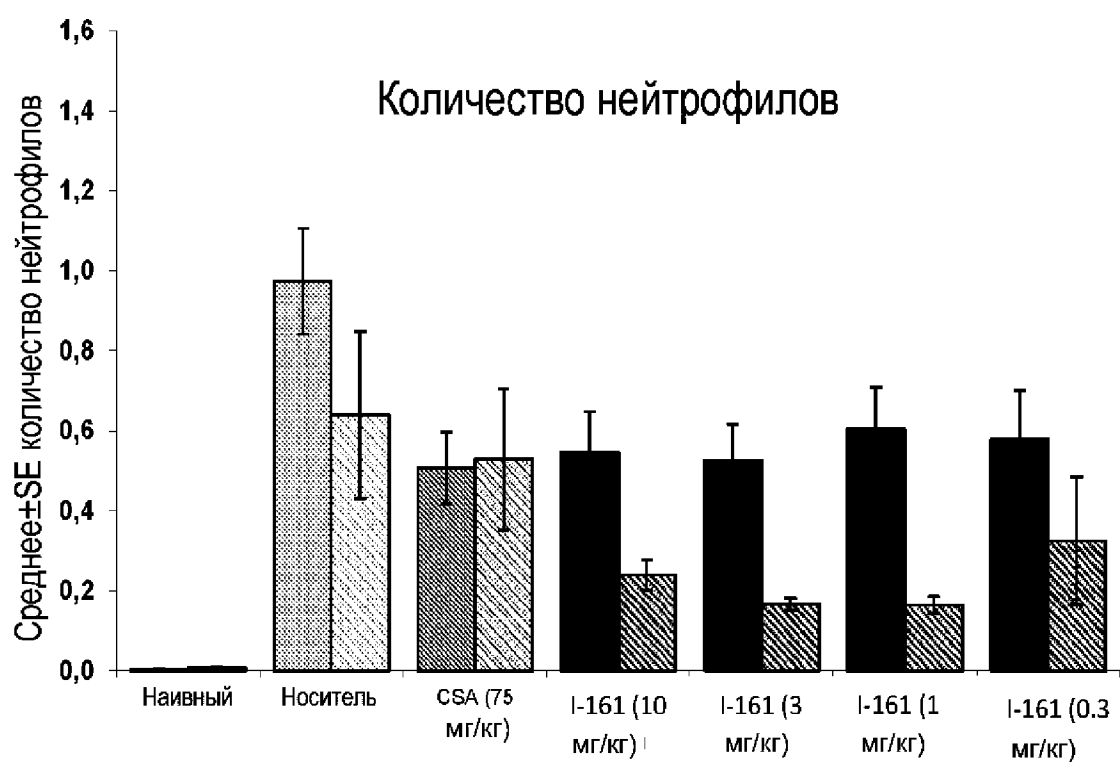
Фиг. 18А



Фиг. 18В



Фиг. 19



Фиг. 19 (Продолжение)